

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

WÁLLERI CHRISTINI TORELLI REIS

**REVISÃO DE PRESCRIÇÕES EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO DE
GRANDE PORTE**



CURITIBA

2015

WÁLLERI CHRISTINI TORELLI REIS

**REVISÃO DE PRESCRIÇÕES EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO DE
GRANDE PORTE**

Projeto de dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Corrêa

CURITIBA

2015

Reis, Wáleri Christini Torelli

Revisão de prescrições em hospital universitário brasileiro de grande porte / Wáleri Christini Torelli Reis - Curitiba, 2015.

1115 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Professor Dr. Cassyano Januário Corrêa

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2015.

Inclui bibliografia

1. Problemas da farmacoterapia. 2. Revisão de medicação. 3. Segurança do paciente. 4. Fatores preditivos. 5. Farmácia clínica. I. Corrêa, Cassyano Januário. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 615.1

TERMO DE APROVAÇÃO

WÁLLERI CHRISTINI TORELLI REIS

Título: "Revisão de prescrições em hospital universitário brasileiro de grande porte"

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.


Prof. Dr. Cassyano Januário Corrêa
Orientador


Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimoz
Universidade de Lisboa


Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 19 de março de 2015.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por proporcionar condições, e guiar as decisões pelos caminhos mais sábios, a fim de cumprir meu papel nessa jornada, e evoluir espiritualmente.

À minha família, pelos valores e exemplos transmitidos, que fizeram com que eu me tornasse o que sou. Em especial a minha mãe, pelo afago e compreensão, acalmando sempre minhas expectativas e mostrando que a vida não pode ser levada sempre tão “seriamente”.

Ao meu companheiro, amigo e amante “Nelson”, vulgo Fernando, pela paciência incondicional e apoio aos meus sonhos.

Ao orientador e amigo, Cassyano, por me proporcionar a oportunidade de fazer parte da família LASCES, ensinando o verdadeiro significado de trabalho em equipe e superação profissional.

Ao professor Fernando, por acreditar no trabalho, horas de Skype, dedicação e paciência.

A todos os “irmãos” do LASCES, que não mediram esforços, sempre que necessário, para conclusão dessa, e inúmeras outras “empreitadas”.

A equipe do Ambulatório de Atenção Farmacêutica, um projeto de sucesso, que luta diariamente para melhorar a vida dos pacientes e dignificam a atuação do farmacêutico como profissional de saúde.

A toda a equipe da residência multiprofissional, pela transformação profissional e cuidado centrado ao paciente, a qual me orgulha ter feito parte. Em especial Vânia e Maria Luiza, pelos conselhos, ensinamentos e amizade.

A equipe da farmácia do Hospital de Clínicas, que sempre esteve de portas abertas para estimular o meu crescimento profissional durante o período de residência e após, disponibilizando seu tempo e ricas experiências.

Aos amigos, que tornam a jornada diária mais amena, proporcionando momentos de alegria e mostrando que a vida realmente faz sentido.

Ao CNPQ pelo apoio financeiro

Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua própria produção ou a sua construção.

Paulo Freire

RESUMO

A segurança do paciente hospitalizado é uma questão central nos serviços de saúde, visto seu perfil de vulnerabilidade, e a predisposição a incidência de problemas da farmacoterapia, proporcionada pelo próprio sistema de provisão de cuidados. Problemas na farmacoterapia e erros de prescrição representam a principal causa de eventos adversos e estão associados à elevada morbimortalidade. Estudos demonstram que atividades de farmácia clínica podem contribuir para segurança do paciente e desempenham papel fundamental na promoção do uso racional de medicamentos, garantindo uma farmacoterapia adequada com resultados terapêuticos definidos, minimizando os riscos de danos e custos associados. O presente estudo teve por objetivo analisar os problemas da farmacoterapia e seus fatores preditores através da revisão clínica de prescrições em unidades primordialmente críticas de um hospital universitário de grande porte no Brasil. A revisão de prescrições foi realizada diariamente considerando sua adequação, no que tange a seleção, utilização do regime terapêutico, instruções de administração e segurança da farmacoterapia. A partir dessa avaliação, os problemas relacionados aos medicamentos foram classificados, bem como as intervenções farmacêuticas resultantes, conforme estabelecido por protocolo institucional. Características dos pacientes incluídos, tais como perfil farmacoterapêutico, perfil de comorbidades, tempo e motivo de internamento foram levantadas, e os fatores preditivos para problemas da farmacoterapia definidos através de análise multivariada. Durante o período do estudo foram revisadas mais de 7.000 prescrições de mais de 1.000 pacientes. Dentre a população estudada, 54,2% eram mulheres, com mediana de idade de 59 anos. Oito em cada dez pacientes apresentaram algum tipo de comorbidade, sendo as mais comuns relacionadas, direta ou indiretamente, ao sistema cardiovascular: hipertensão (42,4%), diabetes (21,1%) e doença arterial coronariana (18,0%). A média de medicamentos prescritos/dia foi de 10,19 (DP= 3,32), com 95% dos pacientes considerados polimedicados. Aproximadamente quarenta por cento dos pacientes apresentaram problemas da farmacoterapia e foram realizadas 933 intervenções farmacêuticas. Quatro medicamentos, ranitidina, enoxaparina, omeprazol e meropenem foram responsáveis por quase 35% de todos os problemas. O número de medicamentos (OR 1,10, IC 95% 1,05-1,15), número de dias de avaliação farmacêutica (OR 1,26, IC 95% 1,22-1,91), e com baixo coeficiente de determinação, a idade (OR 1,013 IC 95% 1,005-1,021) e a presença de doença arterial coronariana (OR 1,750 IC 95% 1,237-2,475), representaram fatores preditores para problemas da farmacoterapia. A revisão clínica das prescrições é uma atividade essencial à rotina hospitalar e propicia a identificação e resolução de altas taxas de problemas da farmacoterapia. Apesar de fatores preditores facilitarem a seleção de pacientes de risco para problemas da farmacoterapia, a avaliação farmacêutica individualizada ainda representa o “ponto chave” para garantir a qualidade das prescrições e consequentemente melhorar os padrões de segurança ao paciente.

Palavras-chave: Problemas da Farmacoterapia; Revisão de Medicação; Segurança do Paciente; Fatores preditivos; Farmácia Clínica.

ABSTRACT

The safety of the hospitalized patient is a central matter in health services, seeing their vulnerability profile, and predisposition to incidence of drug therapy problems, provided by the own care provision system. Problems in the pharmacotherapy and prescription errors are a major cause of adverse events and are associated with high morbidity and mortality. Studies have shown that clinical pharmacy activities can contribute to patient safety and play a key role promoting rational use of medicines, by ensuring adequate pharmacotherapy with defined therapeutic outcomes and decreasing risks of injury and associated costs. This study aimed to analyze the problems in the pharmacotherapy and their predictive factors through clinical review of the orders from critical care units of a large teaching hospital in Brazil. The review of prescriptions was performed daily, considering its appropriateness regarding selection, use of the therapeutic regimen, administration instructions and safety of pharmacotherapy. From this evaluation, the medication issues were classified, and also the related pharmaceutical interventions, as established by institutional protocol. Patients characteristics that were included, such as pharmacotherapeutic profile, comorbidities, time and reason for hospitalization were raised, and the predictive factors of medication issues defined by multivariate analysis. During the study period more than 7,000 prescriptions were reviewed, for more than 1,000 patients. Among the study population, 54.2% were women, with a median age of 59 years. Eight out of ten patients had some type of comorbidity, the most common were related, directly or indirectly, to the cardiovascular system: hypertension (42.4%), diabetes (21.1%) and coronary artery disease (18.0%). The average prescription drugs / day was 10.19 (SD 3.32), with 95% of patients considered polymedicated. Approximately forty percent of the patients had medication issues and 933 pharmaceutical interventions were held. Four drugs, ranitidine, enoxaparin, omeprazole and meropenem were responsible for almost 35% of all problems. The number of medications (OR 1.10, 95% CI 1.05-1.15), number of days with pharmacist assessment (OR 1.26, 95% CI 1.22 to 1.91), and with low coefficient of determination, age (OR 1.013; 95% CI 1.005 to 1.021) and the presence of coronary artery disease (OR 1.750; 95% CI 1.237 to 2.475), were predictors for medication issues. The clinical review of the orders is an essential activity to the hospital routine and permits allows the identification and resolution of high rates of medication issues. Although predictor factors facilitate the selection of patients at risk for medication issues, individualized pharmacist review is still the "key point" to ensure the quality of prescriptions and consequently improve patient safety.

Keywords: Medication Issues; Medication Review; Patient Safety; Predictive Factors; Clinical Pharmacy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relação entre problemas da farmacoterapia, erros de medicação, eventos adversos a medicamentos, EAM evitáveis e EAM não-evitáveis.	18
Figura 2 - Níveis de revisão de medicação	26
Figura 3 - Distribuição do ano de nascimento e linha de normalidade, dos pacientes internados em hospital universitário de grande porte, no período de julho de 2012 a julho de 2013.....	54
Figura 4 - Distribuição do número médio de medicamentos por episódio de internamento.	57
Figura 5 - Tipos de problemas da farmacoterapia evidenciados durante a revisão de prescrições.....	63
Figura 6 - Tipos de intervenções farmacêuticas evidenciados durante a revisão de prescrições.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos principais tipos de revisão de medicação.	27
Tabela 2 - Exemplos de serviços de revisão de medicação desenvolvidos na Europa	28
Tabela 3 - Elementos principais do <i>Medication Therapy Management</i>	31
Tabela 4 - Distribuição de comorbidades entre amostra estudada expressa em frequência e porcentagem válida.	54
Tabela 5 - Número de comorbidades entre a população estudada, expressa em frequência e porcentagem válida.	55
Tabela 6 - Dez principais motivos de internamento entre a população estudada.	56
Tabela 7 - Média de medicamentos de acordo com a presença ou ausência das diferentes comorbidades.	58
Tabela 8 - Influência de diferentes variáveis no número médio de medicamentos, avaliada através de regressão linear múltipla.	60
Tabela 9 - Influência do número de comorbidades por paciente na média de medicamentos prescritos, corrigida de acordo com o sexo e idade.	61
Tabela 10 - Influência de diferente covariáveis na incidência de problemas da farmacoterapia, através de modelo de regressão logística binomial.	62
Tabela 11 - Exemplos de intervenções farmacêuticas	64
Tabela 12 - Distribuição da aceitabilidade das intervenções farmacêuticas, de acordo com o tipo de problema da farmacoterapia.	65
Tabela 13 - Distribuição dos medicamentos, de acordo com o primeiro nível da classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), e incidência ou não de problemas da farmacoterapia.....	66
Tabela 14 - Dez medicamentos mais envolvidos em problemas da farmacoterapia em números absolutos.	67
Tabela 15 - 50 medicamentos com maior taxa de problemas em relação número de avaliações farmacêuticas.	68
Tabela 16 - Correlações entre problemas da farmacoterapia e outras variáveis dos pacientes, realizadas por subpopulações de prescrição de medicamentos específicos.	70

Tabela 17 - Regressão logística binária, com variável dependente problemas da farmacoterapia, realizadas por subpopulações de prescrição de medicamentos específicos.72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise da variância
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Code
CC	Coeficiente de Correlação
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DE	Departamento de emergência
DH	Doença hepática
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSL	Dislipidemia
EAM	Eventos adversos a medicamentos
EM	Erros de medicação
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
HAS	Hipertensão
HC-UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IC	Insuficiência Cardíaca
IFC	Intervenções do Farmacêutico Clínico
IIQ	Intervalo interquartil
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MTM	Medication therapy management
ONA	Organização Nacional de Acreditação
OR	Odds Ratio
PA	Plano de ação
PF	Problemas da Farmacoterapia
PRM	Problema relacionado a medicamento
R ²	Coeficiente de determinação
RM	Revisão de medicação

RNM	Resultado negativo associado a medicamentos
RPM	Registo pessoal dos medicamentos
SIDA	Síndrome da imunodeficiência aguda
SIH	Sistema informação hospitalar
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	SEGURANÇA DO PACIENTE E MORBIMORTALIDADE RELACIONADA A MEDICAMENTOS.....	16
2.2	TERMINOLOGIAS LIGADAS A SEGURANÇA DO PACIENTE.....	17
2.3	CONTEXTO HOSPITALAR.....	19
2.4	FATORES DE RISCO PARA ERROS E EVENTOS ADVERSOS	20
2.4.1	Locais	20
2.4.2	Populações.....	20
2.4.3	Medicamentos	21
2.5	INTERVENÇÕES PARA PREVENÇÃO DE PROBLEMAS DA FARMACOTERAPIA E EVENTOS ADVERSOS	21
2.5.1	Abordagem baseada nos profissionais de saúde	22
2.5.2	Abordagem sistêmica	22
3	OBJETIVOS	47
3.1	OBJETIVO GERAL	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
4	METODOLOGIA.....	48
4.1	DEFINIÇÃO DO DESENHO DO ESTUDO	48
4.2	CARACTERIZAÇÃO DO SERVIÇO DE FARMÁCIA CLÍNICA E SELEÇÃO DAS UNIDADES PARA COLETA DE DADOS	48
4.3	AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES MÉDICAS	48
4.4	CATEGORIZAÇÃO DOS PROBLEMAS DA FARMACOTERAPIA E INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS	50
4.5	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO AVALIADA	50
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
5	RESULTADOS	53

5.1	PACIENTES INCLUÍDOS	53
5.2	INTERNAMENTOS	54
5.2.1	Descritivo	54
5.2.2	Avaliação Bivariada	57
5.2.3	Multivariada	60
5.3	PRESCRIÇÕES	63
5.3.1	Descritiva	63
5.3.2	Bivariada	69
5.3.3	Multivariada	72
6	DISCUSSÃO	74
7	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS	85
	APÊNCICES	112

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos ocupam papel fundamental na assistência a saúde, sendo considerados como o recurso terapêutico mais custo-efetivo disponível. A terapia medicamentosa é extremamente versátil, sendo empregada na cura de doenças agudas, no controle de doenças crônicas e para fins diagnósticos. Embora seja uma estratégia de fundamental importância para o paciente, o uso irracional de medicamentos pode acarretar em danos (1–3).

As consequências do amplo uso de medicamentos têm impacto no âmbito clínico, humanístico e econômico, um problema de grande magnitude com repercussão direta na segurança do paciente (4–6).

Estima-se que a prescrição incorreta pode acarretar em elevação dos gastos de recursos governamentais destinados a aquisição de medicamentos (7,8). Ademais, todo o conjunto de problemas referentes aos medicamentos, sejam eles relativos a falhas na indicação, efetividade, adesão ou segurança da medicação, pode repercutir negativamente (5,9,10).

Estudos demonstram uma situação preocupante no que tange às consequências do uso irracional, como o excessivo número de intoxicações (11,12), a inefetividade dos tratamentos (13–15), a baixa adesão ao tratamento (16,17), a alta incidência de eventos adversos e ainda, a necessidade de novos tratamentos como consequência dessa lógica, com um aumento nos custos correspondentes.

O uso racional de medicamentos ocorre quando os pacientes recebem o medicamento indicado a suas necessidades terapêuticas, na dose correta, por um período de tempo adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (2,18). Os seguintes processos estão incluídos neste contexto: indicação adequada, medicamento correto, na dose certa de acordo com as condições clínicas do paciente, administração e duração do tratamento apropriados, adesão terapêutica adequada por parte do paciente, assim como, avaliação e acompanhamento da efetividade do tratamento e de possíveis eventos adversos relacionados aos medicamentos (2,8).

A publicação do relatório “Errar é Humano: construindo um sistema de saúde mais seguro” pelo Instituto de Medicina em 1999 mostrou que a assistência à saúde

fornecida ao paciente não é tão segura quanto deveria ser e que muitos óbitos ocorrem anualmente devido a erros de medicação, inclusive de prescrição médica. Nesse sentido, torna-se evidente a necessidade do envolvimento e mobilização da equipe multiprofissional e de medidas que garantam a segurança do paciente (19). As estimativas da OMS apontam que mais de 50% de todos os medicamentos são prescritos, administrados e vendidos de forma inapropriada (20).

Estudos demonstram que as prescrições estão ligadas a maior parte dos erros de medicação (21–24). Inúmeros estudos indicam que as atividades de farmácia clínica desempenham papel fundamental na segurança do paciente, minimizando os riscos de danos associados à farmacoterapia e custos associados (25–30).

Dentre estas atividades, a revisão da medicação, com foco na avaliação de prescrições é um item extremamente importante, pois permite a identificação, resolução e prevenção de problemas da farmacoterapia, evitando eventos adversos, que são passíveis de serem prevenidos (31).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SEGURANÇA DO PACIENTE E MORBIMORTALIDADE RELACIONADA A MEDICAMENTOS

O envelhecimento da população mundial, e o consequente aumento da prevalência de doenças crônicas estão associados ao consumo cada vez maior de medicamentos (32). Paralelamente, o crescimento acelerado da indústria farmacêutica nas últimas décadas, com a disponibilização de inúmeras “pseudo-inovações”, tem encarecido os cuidados em saúde, contudo, sem oferecer os proporcionais benefícios terapêuticos (33,34).

O uso irracional de medicamentos e a alta incidência de erros de medicações agravam essa situação e tornam a realidade dos sistemas de saúde mundiais preocupantes. Se gasta cada vez mais com uma gestão da assistência farmacêutica, técnica e clínica, deficiente, que evolui com elevadas taxas de eventos adversos a medicamentos e mais gastos para seu manejo (35,36).

A preocupação com a segurança do paciente nos serviços de saúde é um tema relativamente recente, impulsionado principalmente após publicação do relatório “*To Err Is Human*”, pelo *Institute of Medicine*, em 1999, que demonstrou taxas inaceitáveis de erros de medicação nos serviços de saúde americanos (19).

Outro relatório publicado pela mesma instituição, em 2007, estimou que entre 380 mil e 450 mil eventos adversos a medicamentos (EAMs) evitáveis ocorrem anualmente em hospitais dos Estados Unidos da América (EUA), assumindo um custo incremental de 5.857 dólares por EAM (37). Ainda, o custo estimado para tratamento de EAM em 2006 foi de 3,5 bilhões dólares (38).

O sistema de saúde brasileiro está bastante atrasado na aplicação de práticas voltadas a segurança do paciente. Apesar disso, a formação dos profissionais de saúde é fortemente marcada pela busca da infalibilidade, o que implica em extrema dificuldade de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais lidarem com o erro humano nas organizações de saúde (39).

Estima-se que cerca de um a cada cem erros de medicação resultem em EAMs, enquanto 7% têm o potencial para fazê-lo. Apesar disso, os erros fornecem

informações importantes para a identificação de oportunidades para melhorar a qualidade assistencial (40). Ainda, devemos considerar que EAMs estão diretamente relacionados a altos índices de morbimortalidade e em mais de 60% dos casos são passíveis de prevenção (41).

2.2 TERMINOLOGIAS LIGADAS A SEGURANÇA DO PACIENTE

No que tange a segurança do paciente em relação aos medicamentos, uma grande diversidade de termos e definições são empregados de maneira heterogênea, de forma a dificultar a síntese, interpretação e a comparação dos resultados dos estudos, prejudicando a análise da magnitude do problema.

Os termos mais utilizados se referem à EAMs, reações adversas a medicamentos, erros de medicação e problemas relacionados a medicamentos (40,42).

Eventos adversos são definidos como qualquer injúria ou dano, advindo de medicamentos, provocados pela sua utilização ou falta dela quando necessária (43–46). Os eventos adversos a medicamentos podem ser evitáveis (preveníveis) ou inevitáveis (não preveníveis). Os eventos adversos evitáveis são aqueles associados a erros de medicação e não teriam ocorrido se o paciente tivesse recebido padrões apropriados de cuidado (43,44).

Já os erros de medicação (EM) são definidos como, qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado de medicamentos. Esse conceito implica que o uso inadequado pode ou não lesar o paciente, e não importa se o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde, do paciente ou do consumidor. O erro pode estar relacionado à prática profissional, produtos utilizados na área de saúde, procedimentos, problemas de comunicação, incluindo prescrição, rótulos, embalagens, nomes, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso de medicamentos (43).

Paralelamente, o termo “problema relacionado a medicamento” (PRM) ou problema da farmacoterapia surgiu como tentativa de descrever e classificar todos os problemas ocasionados pelo uso, ou falta de uso, de medicamentos clinicamente necessários, mesmo que estes não representassem propriamente erros de

medicação, como por exemplo, a adequação de um medicamento a padronização do hospital, ou a substituição por uma alternativa mais custo-efetiva.

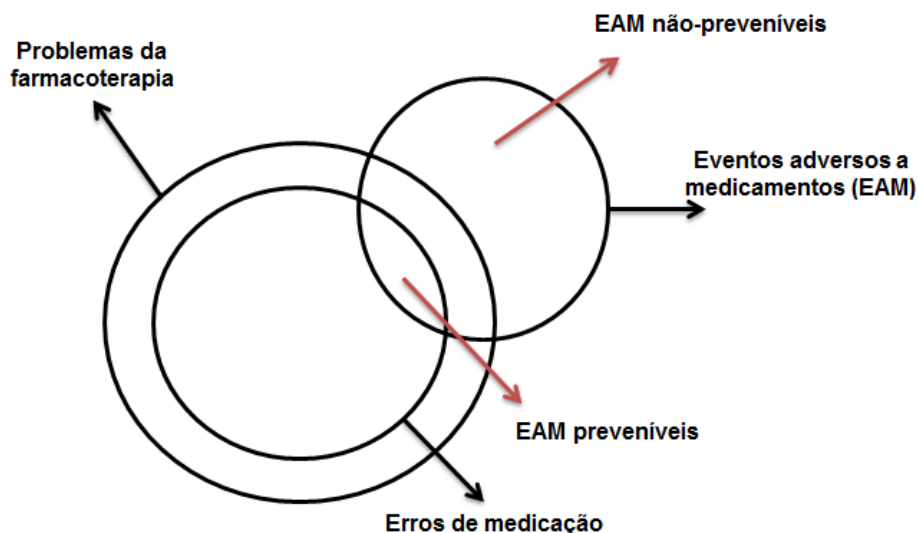


Figura 1 - Relação entre problemas da farmacoterapia, erros de medicação, eventos adversos a medicamentos, EAM evitáveis e EAM não-evitáveis.

Contudo, como já mencionado, existe uma elevada heterogeneidade entre as definições utilizadas, e algumas vezes o termo PRM é utilizado de forma mais ampla, indicando a presença de danos, e, portanto referindo-se a um EAM (43–45).

Historicamente, a primeira definição de PRM foi sugerida por Hepler e Strand em 1990, no trabalho seminal sobre atenção farmacêutica, como “evento ou circunstância que envolve o tratamento medicamentoso de um paciente e que interfere, real ou potencialmente, na obtenção de um resultado ótimo” (47). Mais tarde, os mesmos autores alteraram o conceito para “qualquer evento indesejável experimentado pelo paciente, que envolve ou se suspeita que envolva um tratamento farmacológico e que interfere real ou potencialmente com o resultado desejado para o paciente” (47,48).

Fomentando a discussão terminológica sobre PRM, diversas definições e classificações foram sugeridas ao longo dos anos, tentando uniformizar sua aplicabilidade. Destacam-se, no ano de 1998 e 2002, as publicações do primeiro e do segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados a medicamentos (49,50).

De acordo com Fernández-Llimós *et. al.* (2005), a ampla utilização literária do termo PRM sem uniformidade conceitual, salientando a evidente mistura entre problemas no processo de uso de medicamentos e nos resultados terapêuticos propriamente ditos (51).

No intuito de diferenciar os problemas ocorridos no processo de uso dos medicamentos das falhas nos resultados da farmacoterapia, um grupo de especialistas (51,52), propôs o termo resultado negativo associado a medicamentos (RNM) que corroborou com a publicação do Terceiro Consenso de Granada em 2007 (53). RNM foi definido nessa ocasião como “um resultado de saúde não adequado ao objetivo da farmacoterapia e associado ao uso ou à falha no uso de medicamentos”. E PRM passou a ser definido como “situação em que o processo de uso dos medicamentos pode causar o aparecimento de um RNM”.

Ainda hoje persiste essa “confusão conceitual” na utilização das diferentes terminologias, dificultando dessa maneira a comparação de dados de diferentes realidades. É notória a semelhança e em alguns casos sobreposição dos diferentes conceitos. Alguns autores sugerem a inclusão de PRM em um conceito mais amplo de erro de medicação (51,54).

2.3 CONTEXTO HOSPITALAR

Os erros de medicação e problemas da farmacoterapia são problemas bem conhecidos em hospitais e representam uma das principais causas de eventos adversos nesse ambiente, podendo levar a incapacidade e morte (10).

Vários estudos têm documentado a incidência de EAMs, durante o período de internamento hospitalar. O estudo *The ADE Prevention Study* foi um dos primeiros estudos prospectivos rigorosos de EAMs nesse ambiente e demonstrou uma taxa de 6,5 EAMs a cada 100 admissões, sendo que, mais de um quarto dos EAMs foi considerado evitável (55). Outros grandes estudos observacionais relataram taxas de EAMs variando de 2,4 a 52 EAMs por 100 internações (5,10,56,57).

2.4 FATORES DE RISCO PARA ERROS E EVENTOS ADVERSOS

2.4.1 Locais

Problemas da farmacoterapia podem ocorrer em qualquer área do hospital, incluindo o departamento de emergência (58–61), diferentes alas clínicas, e sala de cirurgia (62–67). Duas das configurações mais comuns onde ocorrem EAMs são durante estadia na unidade de terapia intensiva (UTIs) (68–70) e nos horários de regime de plantão.

EAMs são mais comuns em UTIs do que em unidades clínicas e cirúrgicas gerais, por várias razões (71,72). Primeiro, por que os pacientes em UTIs recebem normalmente mais medicamentos do que nas outras unidades gerais. Em segundo lugar, por que os medicamentos utilizados em unidades críticas normalmente são administrados por via intravenosa, levando a um maior risco de erros relacionados aos cálculos de doses e taxas de infusão. Terceiro, por que a maioria dos pacientes internados em UTI tem múltiplas comorbidades graves e muitas vezes estão sob efeito de sedação, tornando-se incapazes de contribuir com a revisão de sua medicação ou de relatar sinais e sintomas associados ao uso de seus medicamentos. Por fim, os pacientes internados em UTI estão em maior risco de interrupção acidental de medicamentos para doenças crônicas (por exemplo, os antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, estatinas), levando a EAM em longo prazo (73).

EAM podem ser mais prováveis durante a noite e nos fins-de-semana devido a menor quantidade de funcionários e supervisão. Em um hospital pediátrico, as taxas de erros na medicação foram maiores durante a noite, em comparação com turnos diurnos e maiores durante os fins-de-semana em comparação com os outros dias (74).

2.4.2 Populações

Dados da literatura também revelaram que crianças mais jovens, idosos e indivíduos com múltiplas comorbidades estão particularmente em risco de desenvolvimento de erros de medicação e EAMs. As crianças são de alto risco

principalmente por causa da necessidade de adequação de dose à idade, peso ou índice de massa corporal. Estudo realizado em dois hospitais de ensino norte-americanos demonstrou as seguintes taxas: 2,3 EAMs, 10 EAMs potenciais e 55 erros de medicação a cada 100 admissões (75). Outro estudo realizado em 12 hospitais norte-americanos relatou uma taxa de EAM ainda superior, de 11,1 EAMs a cada 100 admissões (76).

Idosos podem ser mais vulneráveis a erros de medicação e EAMs devido às suas múltiplas comorbidades, reserva fisiológica diminuída e frequente polifarmácia. Uma meta-análise de estudos observacionais demonstrou que pacientes idosos apresentavam quatro vezes mais probabilidade de ser hospitalizados em decorrência de uma reação adversa do que os adultos mais jovens (77). Igualmente, um estudo americano demonstrou que 15% dos pacientes hospitalizados, com 70 anos de idade ou mais, sofreram pelo menos um EAM, dos quais mais da metade foram consideradas evitáveis (78).

2.4.3 Medicamentos

Várias classes de medicamentos têm sido consistentemente associadas com EAM em estudos com pacientes internados. Anticoagulantes, agentes sedativos, narcóticos, antibióticos, antipsicóticos, quimioterápicos e hipoglicemiantes estão entre as classes principais de medicamentos associados a EAMs em adultos (40,79). Estes medicamentos têm várias características comuns, incluindo janela terapêutica estreita, potencial para respostas fisiológicas idiossincráticas, e regimes de dosagem variáveis. Além disso, vários deles requerem acompanhamento frequente e ajuste de doses, de acordo com as características individuais e resposta terapêutica, com potenciais erros de cálculo de dose e/ou intervalo de administração.

Em crianças, as classes de medicamentos mais associadas à EAM incluem: narcóticos, antibióticos e eletrólitos / fluidos (75,76,80,81).

2.5 INTERVENÇÕES PARA PREVENÇÃO DE PROBLEMAS DA FARMACOTERAPIA E EVENTOS ADVERSOS

Várias intervenções têm sido propostas para prevenir erros de medicação, e geralmente podem ser categorizadas como intervenções baseadas nos provedores, ou profissionais de saúde e intervenções sistêmicas. A realidade ideal deve contar com a associação dessas modalidades (69,80).

Uma série de passos é necessária para gestão de medicamentos, incluindo: prescrição, transcrição, dispensação, administração e monitoramento. Embora os erros de medicação possam ocorrer em qualquer etapa, à maioria das intervenções são dirigidas para as fases onde os EAMs tendem a ocorrer, que incluem principalmente a prescrição, administração e o monitoramento (75,76,80,81).

2.5.1 Abordagem baseada nos profissionais de saúde

Estudos recentes demonstram que o processo de revisão da medicação, por médicos, farmacêuticos ou enfermeiros, está associado a benefícios evidentes, como a melhora em desfechos clínicos e a prevenção de eventos adversos (82–86).

Essa avaliação idealmente deve considerar a necessidade de um tratamento farmacológico, perfil de eficácia, segurança, custo, concordância e adesão do paciente, com foco nos resultados clínicos (86–90).

2.5.2 Abordagem sistêmica

A maioria dos erros de medicação e EAM são ocasionados por sistemas mal projetados, que induzem a erros ou os tornam difíceis de serem detectados (91). Embora o erro humano seja a “ponta do iceberg” que leva a um EAM, uma falha fundamental no sistema permitiu que o erro alcançasse o paciente (92).

Sistemas computadorizados de prescrição (93–97), registros eletrônicos de administração de medicamentos (98–100), sistema de controle de utilização por códigos de barras (101,102) e intervenções de farmacêuticos clínicos, com papel dual (103,55,70,104–108), representam intervenções com potencial para redução de erros sistêmicos.

2.5.2.1 Serviços farmacêuticos clínicos e seu impacto na redução de morbimortalidade relacionada a medicamentos

Os serviços farmacêuticos clínicos, de maneira geral, representam serviços oferecidos pelos farmacêuticos, que através da gestão adequada farmacoterapia, visam melhorar desfechos clínicos, econômicos e humanísticos (109–112). Eles podem contar com a interação com o paciente ou outros profissionais da saúde sempre que necessário.

Recente *overview* de revisões sistemáticas sugeriu oito categorias de serviços farmacêuticos clínicos, agrupados segundo sua aplicação principal: aconselhamento ao paciente; controle de fatores de risco, através de programas de rastreio; adesão ao tratamento; revisão da farmacoterapia; acompanhamento farmacoterapêutico; reconciliação medicamentosa; prestação de informações ou suporte ao médico e a equipe de saúde; e prescrição de novos tratamentos (112).

No ambiente hospitalar destaca-se a importância dos serviços clínicos na garantia da segurança do paciente. Estudos demonstram que o aconselhamento do paciente na admissão e alta (82,113), reconciliação medicamentosa, revisão diária das prescrições com monitoramento clínico (KAUSHAL *et al.*, 2008; BLADH, L. *et al.*, 2011), participação nas visitas multiprofissionais, e serviços direcionados para classes terapêuticas específicas (por exemplo, serviços de anti-coagulação), podem auxiliar na redução de problemas da farmacoterapia e eventos adversos (103,82,114).

2.5.2.1.1 A prescrição como foco de atuação

O processo de prescrição de um medicamento é complexo e inclui diversas etapas, tais como: avaliar se o tratamento farmacológico é necessário para o manejo de uma condição clínica; escolher dentre as diversas alternativas terapêuticas qual é a mais indicada à condição do paciente; adequar o regime posológico e o tempo de tratamento as características da condição clínica do paciente em questão; monitorar a efetividade e a segurança do tratamento; prover informações adequadas ao paciente sobre a utilização, necessidade, importância e riscos do seu tratamento, além de estar disponível para qualquer eventualidade (CHO, *et al.*, 2011).

Além disso, em um hospital, as prescrições desempenham um papel chave na promoção da comunicação entre as equipes e são responsáveis por garantir o uso correto da medicação (ALLARD *et al.*, 2002; DEAN *et al.*, 2002).

Problemas da farmacoterapia podem ter muitas causas e explicações diferentes. Distrações no ato de prescrever e administrar os medicamentos são prováveis fontes de erros e ocorrem com maior frequência na ausência de um farmacêutico na equipe (AGRAWAL *et al.*, 2009).

Erros na prescrição representam a principal causa de eventos adversos evitáveis (ALLARD *et al.*, 2002; DEAN *et al.*, 2002; FRANKLIN, MCLEOD, BARBER, 2010). Na análise de 4031 prontuários em hospitais de ensino dos EUA, 49% deles continham erros de prescrição (24,42,106). Da mesma forma, revisões sistemáticas mostram que em média 7-10% das prescrições apresentam algum tipo de erro (21,22).

Complementarmente, Arques-Amoiry (2010) e Fernandez-Llamazares (2012) demonstraram a criticidade da etapa de avaliação de prescrições em ambiente hospitalar, adulto e infantil respectivamente, evidenciando muitos problemas da farmacoterapia críticos e intervenções farmacêuticas relevantes (115,116).

2.5.2.1.2 *Revisão de Medicação*

A consciência da necessidade de acompanhamento periódico da farmacoterapia, a fim de reconhecer efeitos positivos e potencialmente prejudiciais da polifarmácia foi destacado já em 1990 por Zermansky (117), em estudo de cuidados primários, que quantificou pela primeira vez o grande número de pacientes cujos medicamentos crônicos, não estavam sendo reavaliados, ano após ano.

Em contrapartida, estudos sobre as consequências dos eventos adversos dos medicamentos passaram a demonstrar consistentemente que muitas interações poderiam ser evitadas (118). A partir desse contexto, o entendimento de que avaliação da farmacoterapia não deve ser realizada apenas no início de um medicamento, mas periodicamente, se tornou então senso comum.

Nos hospitais, os farmacêuticos desde a década de 60 (119,120), avaliavam os perfis de utilização de medicamentos e faziam recomendações práticas a equipe de saúde, atividade conhecida popularmente como “farmácia clínica”, entretanto,

essa atividade tardou a ser implantada na atenção primária. No Reino Unido, por exemplo, os primeiros farmacêuticos começaram a trabalhar em consultórios médicos de cuidados primários, datam do final da década de 80 (86,90).

A revisão de medicação (RM), definida como uma “revisão crítica e estruturada da farmacoterapia com objetivo de chegar a um acordo com o paciente sobre o tratamento, otimizar o impacto dos medicamentos, minimizar o número de problemas relacionados aos medicamentos e reduzir desperdícios” (121), é um conceito destinado a princípio, aos serviços de atenção primária, extrapolado posteriormente para outros níveis de atenção a saúde (86).

Ela pode ser conduzida por qualquer profissional de saúde envolvido no processo de medicação, como médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Contudo, por sua maior identificação com o processo, é geralmente conduzida por farmacêuticos (121–123).

2.5.2.1.2.1 *Medication Review* – Europa

Em 2002 (121), na Europa, foram propostos quatro níveis para revisão de medicação, com base no detalhamento da informação disponível e complexidade do processo.

Esses níveis foram hierarquicamente, com base no seu grau de importância predita ao paciente. O nível 0 se referia a uma revisão não estruturada ou oportunística; o nível 1 contemplava uma revisão técnica da lista de medicamentos utilizados pelo paciente, ou seja, se aplicava a revisão simples da prescrição, independente da presença do paciente ou acesso a história clínica do mesmo; já o nível 2 dizia respeito a uma revisão da farmacoterapia com acesso a notas completas sobre o paciente, ou seja, dados de dispensação ou prontuários; por fim, o nível 3 tratava-se de uma revisão clínica das condições e farmacoterapia, com a presença do paciente.

A presença do paciente foi considerada importante, visto que, a sua opinião sobre a medicação pode influenciar diretamente na adesão, e o não cumprimento do regime terapêutico repercute em condições clínicas descontroladas e novos problemas de saúde, com custos cada vez mais elevados para os sistemas saúde públicos (121).

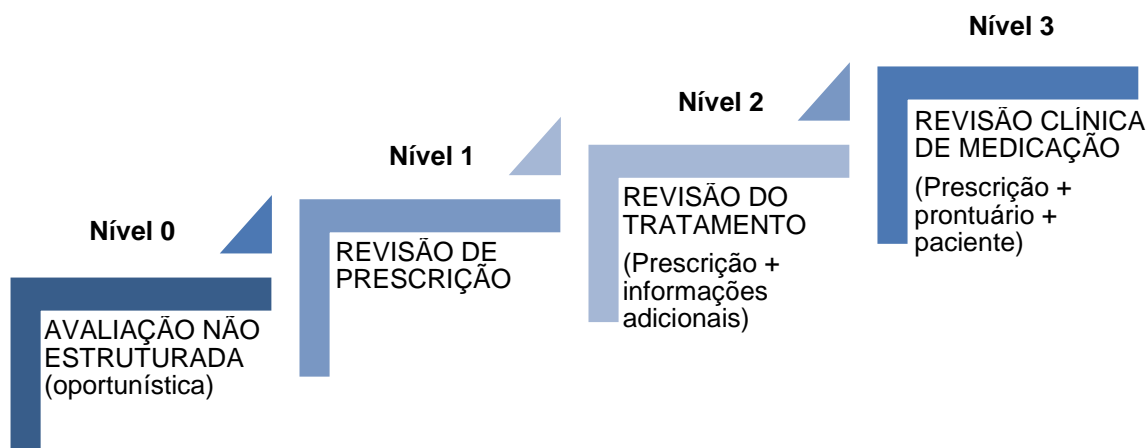


Figura 2 - Níveis de revisão de medicação

Todavia, em 2008, o centro nacional de prescrição da Inglaterra, “*National Prescribing Centre*”, publicou novo guideline sobre tema (90), com conselhos e exemplos práticos, além de aperfeiçoamento de algumas questões, dentre elas, os níveis de revisão.

Sobre essa nova perspectiva, os diferentes “níveis”, agora denominados “tipos” de avaliação, são definidos de uma forma menos hierárquica do que anteriormente, uma vez que esta reconhece que os diferentes tipos de avaliação apresentavam difentes propósitos e aplicações úteis (86,90,121).

O tipo 1 continuou a referenciar a avaliação da prescrição; já o tipo 2 passou a se referir a uma revisão com foco na concordância e conformidade do regime terapêutico, “*concordance and compliance*”, abordando questões relativas ao comportamento do paciente em relação aos seus medicamentos, com foco central na adesão, e seus múltiplos interferentes; O tipo 3 foi denominado revisão clínica, e aborda questões relacionadas à utilização de medicamentos pelo paciente no contexto da sua situação clínica (90).

Tabela 1 - Características dos principais tipos de revisão de medicação.

Classificação	Finalidade	Paciente presente?	Acesso a informações adicionais?	Considera quais medicamentos?	Componente central
Tipo 1	Avaliação técnica da prescrição. Questões práticas da gestão de medicamentos, que podem melhorar a clínica atual e relação custo-efetividade dos medicamentos e a segurança do paciente.	Não	Possível. Pode haver acesso a informações do perfil de consumo/dispensação de medicamentos, entretanto, normalmente não existe acesso a dados clínicos.	Foco nos medicamentos prescritos. Pode incluir classes terapêuticas específicas. Não considera medicamentos isentos de prescrição, automedicação e terapias alternativas.	Medicamentos
Tipo 2	Explora a utilização dos medicamentos, incluindo o padrão de adesão, e os componentes que podem influenciá-la.	Usualmente (Em casos específicos, pode ser direcionada ao cuidador)	Possível. Pode haver acesso a informações do perfil de consumo/dispensação de medicamentos.	Farmacoterapia global.	Utilização dos medicamentos
Tipo 3	Considera o tratamento no contexto das condições clínicas subjacentes, sinais e sintomas do paciente.	Sim	Acesso a dados clínicos, como exames laboratoriais, história médica pregressa, dentre outros.	Farmacoterapia global.	Medicamentos e condições clínicas

Tabela 2 - Exemplos de serviços de revisão de medicação desenvolvidos na Europa

Tipo de Revisão	Agente responsável	Proposta
<i>Medicines Use Review</i> (MUR)	Farmacêuticos comunitários na Inglaterra e no País de Gales	Ajudar os pacientes a usar os seus medicamentos de forma mais eficaz. O farmacêutico irá realizar o MUR para avaliar os problemas dos pacientes com seus medicamentos e ajudar a desenvolver o conhecimento dos mesmos sobre a farmacoterapia. Recomendações clínicas ou de custo-efetividade do tratamento também podem ser realizadas.
<i>Dispensing review of use of medicines</i> (DRUM)	Práticas de dispensação (farmacêuticos ou clínicos gerais)	Ajudar os pacientes a entender os seus medicamentos e identificar problemas relacionados aos mesmos.
<i>Chronic medication service</i>	Farmacêuticos comunitários na Escócia	Atenção farmacêutica para pacientes com condições crônicas. Ele apresenta uma forma mais sistemática de trabalho e formaliza o papel dos farmacêuticos comunitários na gestão de pacientes individuais com condições crônicas, a fim de ajudar a melhorar a compreensão do paciente de seus medicamentos e otimizar os benefícios clínicos de sua terapia. Envolve o registro de pacientes em uma farmácia de sua escolha, a

		partir disso, o farmacêutico identifica e registra as necessidades do paciente, os cuidados propostos, os resultados desejados e as ações necessárias para alcançá-los. Tudo é documentado em um plano de assistência farmacêutica.
<i>Comprehensive medication review (Hospital)</i>	Farmacêuticos Clínicos Hospitalares	Diferente da revisão rotineira do uso de medicamentos durante as visitas. Pode ocorrer a qualquer momento durante o período de internação, geralmente há uma preocupação com possíveis interações ou suspeita de ineficácia terapêutica. Muitas vezes, realizada como parte da reconciliação medicamentosa.
<i>Clinical medication review</i>	Clínicos gerais, farmacêuticos da atenção primária, farmacêuticos comunitários	Análise estruturada, crítica dos medicamentos de um paciente com o objetivo de chegar a um acordo com o mesmo sobre o tratamento, otimizando o impacto dos medicamentos, minimizando o número de problemas relacionados aos medicamentos e reduzindo desperdícios. O farmacêutico fornece aconselhamento e apoio em relação ao uso de medicamentos do paciente e, se necessário, encaminha o paciente a outro profissional

Adaptado de: (86)

Como mencionado anteriormente, até mesmo pela origem terminológica, revisão de medicação em ambiente hospitalar esta menos claramente definida. Contudo, em linhas gerais, se refere a uma avaliação abrangente da medicação, distinta da revisão rotineira de prescrições para dispensação, pode ser realizada em qualquer período de permanência, e geralmente é focada em pacientes com fatores de risco para problemas da farmacoterapia ou ausência de resposta esperada aos medicamentos (86,122).

Ainda que com algumas particularidades, a revisão de medicação é vista como central na atuação do farmacêutico clínico hospitalar, e apesar de nem sempre contar com a participação ativa do paciente (por exemplo, em pacientes críticos ou em estados confusionais), pode incluir dados da história clínica, evolução diária e sinais e sintomas, tendo dessa forma um perfil clínico. Esse processo é dinâmico e pode ser favorecido pela interação ativa entre os membros da equipe, adquirindo um caráter multiprofissional (85).

Na Europa, o serviço de revisão de medicação pode ser financiado pelo *The General Medical Services*, que aconselha que pacientes que utilizam medicamentos de uso contínuo sejam submetidos à RM a cada 15 meses, entretanto existem particularidades e financiamentos suplementares regionais (86).

2.5.2.1.2.2 Medication Therapy Management – Estados Unidos

De maneira paralela, mas com objetivos semelhantes, os serviços de saúde americanos, financiam a revisão da medicação, através de um serviço estruturado denominado *Medication Therapy Management* (MTM), definido como “serviço ou grupo de serviços que otimizam os resultados terapêuticos para pacientes individuais” (123,124).

O MTM é independente, mas pode ocorrer em conjunto com a dispensação, e engloba uma ampla gama de atividades profissionais e responsabilidades para os farmacêuticos, ou outros profissionais de saúde qualificados, licenciados no âmbito da prática clínica, em diversos níveis de cuidado. Ele pode ocorrer através de

consultas marcadas no serviço ambulatorial, mas em outras realidades, como nos hospitais, instituições de longa permanência, ou mesmo em cuidado domiciliar, pode apresentar variabilidade nos padrões de atendimento, estrutura e instalações (123).

Dentro do modelo de serviço de MTM, o paciente recebe uma avaliação terapêutica medicamentosa abrangente anual e revisões adicionais de acordo com suas necessidades. O paciente pode necessitar de acompanhamento permanente pelo farmacêutico para resolver problemas novos ou recorrentes relacionados com a medicação. A extensão dos benefícios do plano de saúde afeta a cobertura financeira para o MTM a depender da necessidade individual, no entanto, isso não impede a continuidade do serviço, que passa a ser cobrado através de taxa de serviço para o paciente (123,125–127).

O modelo de MTM na prática farmacêutica inclui cinco elementos principais, “*core elements*”: revisão de medicação (RM), registo pessoal dos medicamentos (RPM), plano de ação relacionado para os problemas da farmacoterapia (PA), intervenções e / ou encaminhamento, documentação e acompanhamento (123,125).

Tabela 3 - Elementos principais do *Medication Therapy Management*

Elemento	Escopo
1. Revisão de medicação	Processo sistemático de coleta de informações específicas do paciente, avaliando a farmacoterapia global, a fim de identificar os problemas relacionados com os medicamentos, desenvolver uma lista de prioridades dos problemas, e criar um plano para resolvê-los.
2. Registo pessoal dos medicamentos	Registro completo de medicamentos do paciente (medicamentos de prescrição e sem prescrição médica, produtos de origem vegetal e outros suplementos alimentares).
3. Plano de ação para os problemas da farmacoterapia	Documento centrado no paciente, contendo lista de ações para o mesmo utilizar durante seu acompanhamento para a auto-gestão.
4. Intervenções e / ou encaminhamento	O farmacêutico fornece serviços de consultoria e intervém para resolver os

	problemas da farmacoterapia; quando necessário, o farmacêutico referencia o paciente a um médico ou outro profissional de saúde.
5. Documentação e acompanhamento	Os serviços de MTM devem ser documentados de forma consistente, e uma visita de acompanhamento deve ser prevista com base nas necessidades do paciente, ou se o paciente está em transição de um ambiente de cuidados para outro.

Estes cinco elementos centrais formam um quadro para a prestação de serviços de MTM na prática de farmácia. Cada elemento central é considerado indispensável, no entanto, a sequência e entrega dos elementos centrais podem ser modificados para atender às necessidades de um paciente individual (123).

2.5.2.1.2.3 O que os estudos indicam?

Dois importantes trabalhos escoceses, realizados na década de 90, evidenciaram a importância da revisão de medicação. Nestes, farmacêuticos clínicos, com experiência hospitalar prévia, conduziram um processo de revisão sistematizada da medicação, em subgrupos de pacientes cadastrados em conjunto com clínicos gerais do serviço. Os processos evoluíram com benefícios clínicos e financeiros no uso de medicamentos antiulcerosos e anticoagulantes (128,129).

Igualmente, estudos posteriores conduzidos no Reino Unido (88,130,131) e na Austrália demonstraram que a revisão da medicação pode melhorar o processo de prescrição, com redução de polimedicação, adequação de formulações e escolhas terapêuticas mais adequadas e que os médicos da atenção primária aceitaram e implementaram altas porcentagens de tais alterações recomendadas pelos farmacêuticos (132,133).

Nos hospitais, revisão sistemática com meta-análise de estudos de revisão de medicação em pacientes hospitalizados, publicada em 2011 pela Cochrane, demonstrou redução relativa de 36% de necessidade de visitas aos departamentos

de emergência (RR 0,64 IC 95% 0,46-0,89), contudo, não houve alterações significativas nas taxas de mortalidade e hospitalizações (85).

Igualmente, outra revisão recente, indicou efeito positivo da revisão de medicação em hospitais, sobre o uso de medicamentos, custos, e satisfação com o serviço (134).

2.5.2.1.2.4 Revisão clínica da prescrição: como fazer?

O processo de revisão da farmacoterapia em ambiente hospitalar deve ter foco na revisão clínica da prescrição, e sempre que possível, deve contar com o envolvimento do paciente (85,86,122,135). Para cada medicamento, questões precisam ser consideradas, e serão pontuadas na sequência.

- a) A medicação prescrita é apropriada para as necessidades do paciente?

O risco de EAM aumenta proporcionalmente ao número de medicamentos (136,137). Além de medicamentos potencialmente nocivos, os pacientes muitas vezes são expostos a medicamentos inadequados a sua condição clínica atual.

Como exemplo, durante o internamento, pode haver alterações não intencionais na medicação de uso regular ou a medicação anteriormente utilizada pode não ser apropriada para o estado clínico atual. Diretrizes baseadas em evidências nacionais e locais devem ser consideradas neste processo. Ressalta-se que alguns medicamentos apresentam tempo de tratamento limitado, por exemplo, suplementações eletrolíticas, e a avaliação diária de sua continuidade devem ser realizadas (86,121,122).

Além disso, alguns medicamentos podem apresentar valor clínico limitado em populações específicas, e critérios de apropriação da prescrição, por exemplo, os critérios de Beers ou STOPP para idosos, devem ser considerados (138,139). Ressalta-se que medicamentos preventivos, com resposta em longo prazo, devem ter sua aplicabilidade avaliada continuamente, de acordo com o estado clínico atual.

Medicamentos considerados de alto risco, ou seja, aqueles consistentemente associados com EAMs em estudos com pacientes internados devem ser submetidos a maior vigilância (76,81);

Outra questão fundamental relaciona-se a dose prescrita, que deve ser criteriosamente avaliada, reconsiderando o avançar da idade ou alterações fisiológicas vigentes, por exemplo, alterações na depuração renal (140,141).

b) A medicação é eficaz para o paciente?

Essa avaliação deve levar em conta a condição clínica atual, considerando sinais e sintomas. Exames laboratoriais devem ser monitorados continuamente, a fim de prever a resposta ao tratamento e identificar possíveis necessidades suplementares. Além disso, alguns medicamentos podem não representar a melhor alternativa para o ambiente hospitalar, como os antidiabéticos orais, que normalmente são substituídos por insulina regular, com aplicação monitorada, e acompanhamento contínuo de eficácia. Em pacientes frágeis, prioridade deve ser dada a medicamentos que proporcionam benefícios sintomáticos ou aqueles que impedem uma rápida deterioração de sintomas ("Clinical Medication Review: A Practice Guide," 2013; GEURTS et al., 2012; HATAH et al., 2014; SHOEMAKER; RAMALHO DE OLIVEIRA, 2008).

c) A medicação é segura?

Muitos EAMs evitáveis ocorrem devido à má gestão de um efeito colateral significativo. Em uma coorte prospectiva de 661 pacientes, houve 51 casos de sintomas relacionados com a medicação negligenciados, dos quais 32 (63%) foram atribuídos à ausência de resposta médica aos sintomas dos pacientes, enquanto 19 (37%) foram atribuídos aos pacientes que relataram sintomas significativos aos profissionais de saúde (144).

Além disso, médicos muitas vezes iniciam medicamentos para tratar sintomas novos (por exemplo, hidrocortisona ou hidroxizina para prurido induzido por opióides), mesmo quando os sintomas estão claramente relacionados com o início de nova medicação. Essa condição pode levar a cascata de prescrição e aumento do risco de danos aos pacientes (145), e deve ser evitada.

Outra questão a ser considerada é a gestão de interações medicamentosas, lembrando que, atenção especial deve ser dada a pacientes polimedicados, visto

que o risco de um evento adverso devido às interações é substancialmente maior quando mais medicamentos são prescritos (146,147).

A maioria das interações medicamentosas envolve medicamentos comumente utilizados. Como um exemplo, o risco de hemorragia com a terapia de varfarina é aumentada com a coadministração de AINEs, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), omeprazol, agentes hipolipemiantes, e/ou amiodarona (146). Em um estudo caso-controle, hospitalizações por hipoglicemia foram seis vezes mais prováveis com a administração concomitante de sulfametoxazol + trimetoprina (147). A gestão das interações no ambiente hospitalar é baseada na sua importância clínica, necessidade de monitoramento e alternativas terapêuticas disponíveis para cada caso.

Contraindicações e alergias também representam questões importantes, principalmente tendo em conta que o estado clínico do paciente pode ter sofrido alterações desde que um medicamento foi originalmente prescrito, tais como função renal ou perfil de comorbidades, de modo que a razão risco benefício não seja mais favorável (BONDESSON et al., 2013; “Clinical Medication Review: A Practice Guide,” 2013).

d) A medicação é custo-efetiva?

Utilização de acordo com a padronização do hospital, de maneira geral, garante que as escolhas são baseadas em evidências e apresentam o menor custo possível. A medicação deve ser prescrita preferencialmente através de sua denominação genérica, a fim de evitar confusões ou padronizações irracionais. Produtos não licenciados, importados e formulações especiais são raramente rentáveis e devem ser utilizados apenas se essenciais e se alternativa equivalente não estiver disponível na padronização ou no mercado nacional (GANDHI; SEGER; BATES, 2000; GEURTS et al., 2012; KLOPOTOWSKA et al., 2010).

e) Exames de acompanhamento foram realizados?

O tratamento deve ser acompanhado através de monitoramento clínico e laboratorial suplementar, para tal, avaliação se testes de acompanhamento foram realizados é fundamental. Por exemplo, a evolução de um tratamento antibiótico, pode ser acompanhada por testes farmacocinéticos e exames preditivos de

resposta, como hemogramas ou marcadores específicos, como pró-calcitonina (“Clinical Medication Review: A Practice Guide,” 2013; HAYNES; MCKIBBON; KANANI, 1996; KOPP et al., 2006; KUCUKARSLAN et al., 2011; WILMER et al., 2010).

f) Todas as condições clínicas estão tratadas?

O paciente deve ser acompanhado e monitorado durante todo o internamento, quanto à adequação do seu regime farmacológico, isso inclui a identificação e tratamento de condições novas ou negligenciadas. Em particular para condições com alta prevalência em pacientes hospitalizados, como infecções, delirium, alterações eletrolíticas, dentre outras (BLADH et al., 2011; “Clinical Medication Review: A Practice Guide,” 2013).

g) Esse é o melhor regime de tratamento? O paciente entendeu?

Estima-se que 50% dos medicamentos não são utilizados como prescrito fora do ambiente hospitalar. Pacientes em unidade clínicas, em condições colaborativas, devem ser avaliados quanto à complexidade do regime terapêutico e possíveis problemas que poderão surgir após a alta. O paciente pode ter problemas práticos, tais como dificuldades de deglutição ou para se lembrar de tomar a medicação. Quando for evidenciada a necessidade, o paciente pode ser referenciado para um serviço farmacêutico ambulatorial (CLAXTON; CRAMER; PIERCE, 2001; PHARMACY GUILD OF AUSTRALIA, 2008; SACKETT et al., [s.d.]).

h) O paciente concorda com o tratamento?

Da mesma forma, estudos indicam que, quando os pacientes entendem e concordam com seu tratamento, eles são mais propensos a utilizar os medicamentos prescritos, além de adotar com mais facilidade medidas não-farmacológicas (BRITTEN, 2007; MARINKER et al., 1997; METCALFE, 2005; PHARMACY GUILD OF AUSTRALIA, 2008; STEVENSON et al., 2004).

Mesmo no contexto hospitalar, uma orientação antes da reintegração do paciente aos seus hábitos de vida, pode ser benéfica (STEVENSON et al., 2004). Diversas organizações de saúde internacionais e o próprio sistema único de saúde reconhecem que abordagem centrada no paciente é parte fundamental do processo

de revisão de medicação e desfechos clínicos associados. Isto parece ser particularmente importante em idosos, que podem não querer utilizar mais medicamentos que prolonguem a vida, mas estar dispostos a utilizar medicamentos que lhes permitam viver sem dor ou desconforto (122).

i) O paciente está utilizando algum medicamento não prescrito?

Durante o internamento, o paciente pode não relatar medicamentos que utiliza sem prescrição, muitas vezes por não os considerar relevantes, ou por seu uso esporádico. A interrogação pré-alta é importante, principalmente para pacientes em uso contínuo de medicamentos com estreita margem terapêutica e alto risco de interações, tais como anticoagulantes, digitálicos, antiarrítmicos, dentre outros. O paciente deve ser esclarecido, quanto aos potenciais riscos de qualquer terapia, e a necessidade de acompanhamento farmacêutico e médico (122).

2.5.2.1.2.5 Quais os fatores determinantes para o sucesso da revisão de medicação?

Estudos indicam que alguns fatores são essenciais para o sucesso de um processo de revisão de medicação, esses são pontuados sequencialmente:

- A qualidade das recomendações feitas pelos farmacêuticos parece melhorar quando os farmacêuticos têm acesso a mais informações sobre os paciente (157)
- Sem uma boa relação de trabalho entre o médico e farmacêutico, o impacto da revisão farmacêutico é reduzido, e pode ser mínimo (87,157)
- Recomendações escritas de um farmacêutico para um clínico, na ausência de outras formas de comunicação, apresentam efeitos limitado (157)
- Intervenções farmacêuticas, relativas à revisão de medicação, têm-se demonstrado eficazes quando farmacêuticos fazem parte de uma equipe multiprofissional (HOLLAND et al., 2008)
- Variações nas habilidades de consulta dos profissionais que realizam a RM podem influenciar nos desfechos (90).

- Frequência de revisão é importante, e o acompanhamento das ações realizadas é crítico.
- Aceitação das intervenções farmacêuticas é fundamental para melhorar a qualidade do tratamento. No entanto, os níveis de aceitabilidade e o resultado das recomendações variam significativamente entre diferentes realidades.

2.5.2.1.3 *Farmacêuticos nos departamentos de emergência*

Os departamentos de emergência médica, também conhecidos como unidades de terapia intensiva (UTI), revolucionaram o manejo de pacientes com condições agudas graves, reduzindo mortalidade, através de um atendimento contínuo especializado (CULBERTSON; ANDERSON, 1981; FAIRBANKS et al., [s.d.]).

Muitos estudos indicam que a inclusão de farmacêuticos nas equipes de cuidado, com participação nas visitas multiprofissionais, está associada à redução das taxas de problemas da farmacoterapia e danos em unidades de terapia intensiva (LEAPE, 1999; KLOPOTOWSKA, 2010), clínicas ou cirúrgicas (SCARSI, 2002; KUCUKARSLAN, 2003).

As primeiras descrições de serviços farmacêuticos prestados em UTIs datam da década de 70 (160). Desde então, a literatura tem descrito sistematicamente o desenvolvimento dos serviços de farmácia clínica em UTIs, e sua evolução para tender as necessidades desse ambiente de cuidado, sujeito a mudanças contínuas (158,160–164).

Nos últimos anos, o número de farmacêuticos nas emergências aumentou dramaticamente, como resultado de vários fatores, incluindo um maior enfoque na prevenção de erros de medicação, mudanças nos padrões de gerenciamento de medicamentos e agências de acreditação, além de literatura emergente sobre uma variedade de doenças críticas, enfatizando a necessidade de terapia com objetivos definidos (158,160).

Dois níveis de serviços farmacêuticos em emergências são descritos: serviços essenciais, que devem ser a base para atuação prática da farmácia clínica, e serviços desejáveis, que otimizam os resultados farmacoterapia através do mais

alto nível de prática, ensino e pesquisa, e devem ser consideradas, além dos serviços essenciais (160).

As atribuições do farmacêutico clínico da emergência (FE) dependem do nível de serviços prestados em cada UTI. Cobertura ideal deveria incluir serviços de farmácia consistentes, através da presença física de um farmacêutico na UTI 24 horas por dia, sete dias por semana. No entanto, essa cobertura não é factível para maioria das instituições, e pode não ser necessária, de acordo com o perfil da instituição. Para tanto, o perfil do serviço deve ser individualizado, de acordo com as características locais, como número de leitos, tipo de cuidado (especializado ou geral), tempo médio de permanência e condições do serviço de farmácia (160).

2.5.2.1.3.1 Serviços essenciais

Os papéis dos serviços essenciais do FE junto ao paciente e equipe incluem a otimização do uso de medicação por meio da participação em visitas clínicas, revisão da medicação, monitoramento de terapia medicamentosa, participação em procedimentos que utilizam medicamentos de alto risco, ressuscitação ou reanimação, fornecimento de informações sobre medicamentos e documentação das intervenções realizadas (160).

a) Rondas ou visitas clínicas de assistência direta ao paciente

Como a maioria dos erros de medicação ocorrem nas fases de prescrição e administração, é fundamental que o farmacêutico esteja envolvido em atividades de atendimento direto ao paciente, incluindo a seleção de medicamentos e o processo de prescrição (165–168).

A participação nas rondas é amplamente definida como a realização de avaliações e atendimentos a beira dos leitos; trabalhando como um membro presente e bem integrado da equipe multidisciplinar (160).

Durante esse processo, os farmacêuticos devem se concentrar em fornecer assistência direta ao paciente. FE em colaboração com outros profissionais é responsável por garantir regimes de medicação otimizados e resultados terapêuticos

definidos, com base na literatura emergente, diretrizes de tratamento e medidas de qualidade estabelecidas, por exemplo, por organizações de acreditação (160).

A depender do número de pacientes atendidos na emergência e do número de farmacêuticos disponíveis, sistema de triagem é indicado, para concentrar esforços em pacientes com doenças críticas ou necessidades urgentes, em populações de pacientes de alto risco, ou em classes específicas de medicamentos mais associadas a erros de medicação(ASPH, 2011; FAIRBANKS et al., [s.d.]).

b) Revisão de prescrições

A avaliação das prescrições deve respeitar preceitos de qualidade, locais, estaduais e federais, além de exigências de instituições de acreditação, quando aplicável. De maneira geral, recomenda-se que todas as prescrições devem ser submetidas à avaliação farmacêutica prospectiva, antes da administração da medicação ao paciente, com três exceções: (1) situações de emergência, (2) quando atraso na administração pode prejudicar o paciente, e (3) se um farmacêutico independente licenciado está presente para supervisionar o processo de dispensação, preparo e administração (CZAJKA et al., 1979).

O processo através do qual as ordens de medicação ED serão revistas deve ser determinado por cada instituição, com base em suas necessidades, estrutura de pessoal e sistemas de informação (160).

Revisão de medicação em UTI pode ser realizada de uma forma diferente da avaliação tradicional, implantada nas demais clínicas. Quando à beira do leito, o farmacêutico é capaz de concluir rapidamente uma revisão de medicação, considerando seleção, dosagem e recomendações baseadas em fatores específicos do paciente. Além disso, a presença física do farmacêutico, fornece subsídios necessários para priorizar prescrições que merecem mais atenção, com base na necessidade e exigências de tempo (ASPH, 2011; BLENKINSOPP; BOND; RAYNOR, 2012; FAIRBANKS et al., [s.d.]).

A avaliação farmacêutica parece ser mais valiosa se realizada antes da administração de medicamentos. Idealmente, todos os medicamentos devem receber uma revisão prospectiva, mas equilíbrio entre garantir a segurança do paciente e prevenir atrasos na assistência ao paciente também deve ser levado em

conta (160). Quando o processo de triagem é necessário, foco deve dado ao processo de revisão medicação para populações de alto risco, medicamentos de alto risco e situações emergentes.

Ao avaliar as ordens de medicação, o farmacêutico deve se concentrar em fatores-chave, tais como adequação da medicação e da dose, interações medicamentosas potenciais, e fatores específicos do paciente (por exemplo, alergias, idade, peso, medicamentos utilizados, *status* de todas as condições clínicas e condição clínica atual) (CZAJKA et al., 1979). Se o tempo e outras atividades de atendimento ao paciente permitirem o processo de revisão de rotina, pode incluir avaliação de custo-efetividade, adequação a padronização e necessidade de substituições (160).

Em sistemas informatizados, sistemas de alertas podem ser desenvolvidos para notificar a necessidade de intervenção farmacêutica urgente, e prescrições que não se enquadrem nessa categoria, podem ser avaliadas pela central de avaliação da farmácia (BEDOUCH et al., 2009; MILLER; CLARK; LEHMANN, 2006; VAN DOORMAAL et al., [s.d.]).

c) Monitorização terapêutica medicamentosa

A definição e avaliação de parâmetros de monitoramento relacionados à farmacoterapia são ações essenciais no processo de utilização de medicamentos; eles irão determinar se a terapia selecionada está sendo segura e eficaz, está abaixo dos níveis ideais, e se mudanças de esquema terapêutico são necessárias (160).

A investigação sobre a participação do farmacêutico no monitoramento da terapia demonstrou melhora nos desfechos clínicos em uma variedade de configurações, incluindo tratamento, gestão e monitoramento de doenças crônicas, tais como a diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia, e monitorização de terapia antimicrobiana e tratamento anticoagulante durante o internamento (BOSINSKI; CAMPBELL; SCHWARTZ, 2004; CONNERS; HAYS, 2007; GORDON; HADSALL; SCHOMMER, 2005)

Várias classes de medicamentos administrados na UTI apresentam efeito terapêutico imediato e, portanto, podem ser monitorados logo após a administração.

Farmacêuticos devem estar familiarizados com os parâmetros farmacocinéticos e preditivos de resposta terapêutica dos principais medicamentos utilizados na UTI (160).

A monitorização terapêutica deve incluir tanto parâmetros subjetivos (por exemplo, pontuação autorrelatada) como objetivos (por exemplo, pressão arterial, frequência cardíaca). Esses dados devem ser aliados a informações adicionais, como exames complementares e informações de prontuários, para obtenção de diagnóstico situacional relativo à eficácia e segurança da farmacoterapia (160).

d) Assistência ao paciente em uso de medicamentos ou submetidos a procedimentos de alto risco

Uma série de medicamentos e procedimentos de alto risco é utilizada nos departamentos de emergência. Um processo pode ser considerado de alto risco por uma variedade de razões. Procedimentos realizados em pacientes considerados de alto risco, devido à doença grave ou instabilidade, ou envolvendo medicamentos com margem terapêutica estreita ou potencial para eventos adversos sérios, merecem atenção especial (160).

O farmacêutico deve estar presente à beira do leito para auxiliar na assistência ao paciente, auxiliando na seleção apropriada, definição de doses e monitoramento. Além disso, deve participar ativamente de esforços para melhorar a segurança de procedimentos que utilizam medicamentos de alto risco, através da elaboração de protocolos clínicos e rotinas sistêmicas (LADA; DELGADO, 2007b; LAU et al., 2001; LEVY, 1993).

e) Ressuscitação ou reanimação

As avaliações iniciais sobre o papel da EMPs na reanimação de pacientes com trauma revelaram melhora a segurança do paciente, diminuindo os eventos adversos evitáveis e reduzindo o tempo para administração de medicamentos (ACQUISTO et al., 2012).

A atuação nesse cenário varia, dependendo do contexto clínico ou configuração prática do setor, mas pode envolver: preparo de medicamentos para

administração imediata; monitoramento da seleção, dose, e administração; obtenção de medicamentos que não estão prontamente disponíveis na UTI; recomendações para vias alternativas de administração, quando necessário; promoção de informações sobre medicamentos e auxílio em diagnósticos diferenciais de possíveis eventos adversos (SHIMP et al., 1995a; TOMA et al., 2007).

f) Aquisição e preparo de medicamentos

Aquisição de medicamentos na UTI apresenta desafios que diferem significativamente das outras áreas do hospital. Devido às necessidades de tratamento urgente dos pacientes, vários medicamentos críticos devem estar prontamente disponíveis. Farmacêuticos clínicos devem ser parte integrante, diretamente ou através de consultoria, do processo de aquisição e preparo dos medicamentos utilizados na UTI, a fim de evitar erros de medicação (160).

g) Informações sobre medicamentos

A causa mais comum de erros de medicação é a falta de informações relacionadas à terapia medicamentosa (LEAPE, 1995). Numerosos estudos em unidades críticas demonstram que a prestação de informações sobre a medicação representa um serviço vital nessa realidade (FAIRBANKS et al., 2007; THOMASSET; FARIS, 2003; WYMORE et al., 2008). Entretanto, uma avaliação dos departamentos de farmácia, revelou que apenas 50,4% dos entrevistados prestavam serviços de informação sobre medicamentos para a UTI (THOMASSET; FARIS, 2003). Além disso, os profissionais de saúde da emergência relataram ser mais propensos a utilizar os conhecimentos e habilidades de farmacêuticos quando estes estão alocados na UTI em vez da farmácia central (FAIRBANKS et al., [s.d.]).

h) Documentação

A documentação de todas as intervenções e atividades realizadas no setor de emergência é uma atividade importante do serviço de farmácia clínica, a fim de identificar possíveis tendências de erros, e necessidade de programas de educação

continuada entre os profissionais de saúde, ou mudanças em protocolos de utilização de medicamentos. Ademais, a documentação de economia de custos pode fornecer justificativa necessária para uma maior expansão dos serviços (ASPH, 2011; FAIRBANKS et al., 2007).

2.5.2.1.4 Serviços desejáveis

Serviços desejáveis incluem serviço de aconselhamento e avaliação durante a admissão hospitalar e reconciliação medicamentosa, e devem ser estruturados após alcançar serviços essenciais de qualidade (160)

2.5.2.2 Compreendendo a dimensão da atuação farmacêutica em um contexto multiprofissional

O modelo de cuidado centrado no paciente deve nortear o trabalho de toda a equipe de saúde. A excelência do cuidado só pode ser alcançada através da comunicação, colaboração e coordenação dos cuidados entre os vários profissionais de saúde e o paciente, em todos os contextos da prática clínica. O fundamento desta abordagem inclui o reconhecimento dos farmacêuticos como especialistas em farmacoterapia, e, portanto, como membros da equipe de saúde que prestam um conjunto único de conhecimentos e habilidades (181).

Ademais, a atenção a um paciente hospitalizado envolve uma organização complexa e hierarquizada que engloba diversas profissões que convergem à beira do leito. Muitas descobertas, decisões e ações ocorrem simultaneamente e muitas vezes de forma aguda (AGRAWAL *et al.*, 2009).

Farmacêuticos podem ajudar a garantir uma boa evolução do paciente durante o internamento e o seguimento do plano terapêutico domiciliar, reduzindo a necessidade de consultas emergenciais ou readmissões (157,182–185).

A utilização de seu conhecimento sobre medicamentos auxilia a reconhecer quando uma medicação não é adequada aquele paciente, por possível intolerância, inadequação a sua rotina, dentre outros, e sugerir alternativas menos dispendiosas (186).

Avaliando as atitudes e percepções dos profissionais de saúde em relação ao valor de determinadas funções do farmacêutico no departamento de emergência (DE), estudo conduzido em quatro hospitais públicos e 10 hospitais privados em Dubai, com 396 médicos, enfermeiros e outros profissionais, demonstrou que apesar de 83,6% dos entrevistados relatarem a participação do farmacêutico em suas unidades, apenas 30,7% contavam com farmacêutico clínico permanente no DE, e que a maioria dos entrevistados (75,4%) concordou que a disponibilidade de farmacêuticos clínicos nos DE melhoraria a qualidade do atendimento, no que tange a prescrição e administração de medicamentos (187).

2.5.2.3 Serviços clínicos na realidade Brasileira: como estamos?

Historicamente no Brasil a profissão farmacêutica por muitos anos ficou distante da área clínica (CORRER, C. J.; OTUKI M. F., 2013), com poucos serviços implementados e sistematizados até a década de 90.

Entretanto, a busca pela segurança dos pacientes, e a exigência da sociedade por instituições de saúde de qualidade, culminaram com a popularização de sistemas de acreditação hospitalar, como a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO)* a Organização Nacional de Acreditação (ONA), instituída no Brasil em 1999. Essa realidade mudou paradigmas nos serviços de saúde, que passaram a ter processos sistematizados e documentados, para garantia mínima da segurança do paciente; e na atuação do farmacêutico hospitalar, que passou a ser exigido em questões clínicas, e não mais meramente administrativas ou da gestão técnica da assistência farmacêutica (188–190).

Outro avanço importante na área da farmácia clínica hospitalar se relacionou à instituição das residências multiprofissionais em saúdes, a partir da promulgação da Lei nº 11.129 de 2005, que através de parceria entre o Ministério da Saúde e Ministério da Educação, passaram a selecionar profissionais não médicos, dentre eles o farmacêutico, para um processo de formação em serviço, norteado pelos preceitos do sistema único de saúde, aliado a prática clínica hospitalar (191).

Apesar disso, ainda estamos “engatinhando”, no que tange a um serviço clínico farmacêutico de qualidade. Ainda que, dentro dos sistemas de saúde, o profissional farmacêutico represente uma das últimas oportunidades de identificar,

corrigir ou reduzir possíveis danos associados à terapêutica (KABOLI *et al.*, 2006; ANACLETO *et al.*, 2010), ainda estamos longe de uma realidade ideal.

Dentre os desafios atuais, destaca-se a dificuldade em transportar conceitos e ferramentas teóricas, muitas vezes “importados”, e nem sempre adequados a nossas condições, para o dia-a-dia profissional. Vivemos uma mudança cultural dos próprios farmacêuticos, que lutam pela valorização da profissão perante a sociedade, e demais profissionais de saúde, e principalmente pelos administradores de sistemas de saúde e órgãos governamentais (188,192).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar os Problemas da Farmacoterapia (PF) detectados e as intervenções farmacêuticas realizadas por farmacêuticos clínicos durante a revisão de prescrições médicas em hospital universitário de grande porte.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os Problemas da Farmacoterapia encontrados durante a análise de prescrições, identificando e caracterizando sua prevalência;
- Avaliar as intervenções farmacêuticas mais frequentes, observando os medicamentos envolvidos e sua aceitabilidade junto à equipe de saúde;
- Caracterizar o perfil farmacoterapêutico da população avaliada, caracterizando o número mediano de medicamentos utilizados e a prevalência de polimedicação;
- Estabelecer correlações e fatores predisponentes para problemas da farmacoterapia, considerando as características dos pacientes, tais como, idade, sexo, número de medicamentos, tempo de internamento, número de dias de avaliação farmacêutica e perfil de comorbidades.

4 METODOLOGIA

4.1 DEFINIÇÃO DO DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo para análise dos problemas da farmacoterapia identificados e das intervenções realizadas por farmacêuticos clínicos durante a revisão das prescrições médicas na Unidade de Farmácia Hospitalar do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital em 28 de fevereiro de 2012 com o No. CAAE 00883912.0.0000.0096.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO SERVIÇO DE FARMÁCIA CLÍNICA E SELEÇÃO DAS UNIDADES PARA COLETA DE DADOS

No HC-UFPR, as atividades clínicas farmacêuticas contemplam a revisão da medicação de pacientes selecionados. Esse serviço consiste inicialmente em avaliação diária das prescrições de pacientes selecionados, validadas a cada 24 horas, com horários definidos para cada unidade de internação. De maneira concomitante, ao acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes em questão, através da participação em visitas multiprofissionais, interação com os demais membros da equipe multiprofissional, e com o paciente, quando possível.

Para o presente estudo, foi realizada a coleta de dados a partir da revisão das prescrições das unidades de Terapia Intensiva para Adultos, Terapia Intensiva Cardiológica e Cardiologia Clínica, no período de julho de 2011 a julho de 2012. Essas unidades foram selecionadas considerando sua alta taxa de problemas que exigiam atuação farmacêutica, evidenciada através de levantamento prévio no ano anterior ao estudo (2010), e por se relacionarem à área de concentração da residência em atenção hospitalar cursada pela pesquisadora principal desse projeto no período de coleta.

4.3 AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES MÉDICAS

A revisão da farmacoterapia, primordialmente através da avaliação clínica das prescrições médicas, fonte dos dados para esse estudo, consistiu em uma análise, conduzida pelo farmacêutico, referente à seleção da medicação, utilização do regime terapêutico, instruções de administração e segurança da farmacoterapia. Durante esse processo, o farmacêutico teve acesso às bases de dados eletrônicas, disponibilizadas pelo HC-UFPR: Drugdex®, UpToDate® e Medscape®. Os parâmetros centrais foram:

- indicação dos medicamentos prescritos, considerando a condição clínica do paciente, presença de duplicidades terapêuticas ou medicamentos em duplicata, reações alérgicas e disponibilidade de alternativas terapêuticas mais adequadas, levando em conta a segurança e a relação custo-efetividade do tratamento. Além disso, também foi avaliada a necessidade de medicamentos adicionais para condições clínicas não tratadas, continuação de tratamento prévio ou necessidade de medicamento preventivo ou profilático, de acordo com os protocolos do hospital e guidelines internacionais.

- dose: avaliação se as doses prescritas encontravam-se de acordo com as preconizadas pela literatura, considerando o peso e a superfície corpórea do paciente, além de avaliar a necessidade de ajustes para função renal e/ou hepática alteradas.

- intervalo de administração: avaliação se os intervalos de administração dos medicamentos prescritos estavam descritos na literatura, além da possível necessidade de adequação dos mesmos para função renal e/ou hepática alterada, considerando também a possibilidade de redução de custos e tempo gasto pela enfermagem na administração;

- via de administração: avaliação da via de administração baseada nas características farmacocinéticas e condições clínicas do paciente;

- apresentação e/ou forma farmacêutica: adequação da apresentação e/ou forma farmacêutica a padronização do hospital e as características do paciente, como por exemplo crianças, idosos, pacientes com sonda ou dificuldade de deglutição;

- interações medicamentosas: avaliação da presença de interações medicamentosas com relevância clínica de acordo com classificações encontradas nas bases de dados.

- inconsistências nas requisições de medicamento: avaliação da presença de informação discrepante sobre posologia ou instruções de administração contidas na mesma prescrição;

- diluição e/ou taxa de infusão: avaliação da concentração e da taxa de infusão dos medicamentos prescritos;

- incompatibilidades e/ou estabilidade físico-química: avaliação de possíveis incompatibilidades entre fármacos e fármaco/diluyente e verificação de estabilidade entre os medicamentos prescritos de acordo com a diluição padrão de cada clínica.

A partir dessa avaliação, o sistema adotado pelo farmacêutico no caso de identificação de PFs, foi entrar em contato com o médico ou outro profissional de saúde responsável pelo paciente, propondo intervenções e discutindo a melhor conduta a ser adotada.

Os PFs, as respectivas intervenções farmacêuticas e sua aceitabilidade, foram registrados em formulários padronizados, sendo posteriormente tabulados em planilhas eletrônicas. A escolha do método para classificação dos PF e Intervenções do Farmacêutico Clínico (IFC) ocorreu através da avaliação da literatura e adaptação a realidade local (46,193).

4.4 CATEGORIZAÇÃO DOS PROBLEMAS DA FARMACOTERAPIA E INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Através dos dados levantados durante o período do estudo foi realizada análise com a categorização dos PF e intervenções farmacêuticas, caracterizando sua prevalência e avaliando os medicamentos envolvidos. Além disso, a aceitabilidade das intervenções junto à equipe médica também foi avaliada.

4.5 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO AVALIADA

Para caracterização e avaliação da amostra em estudo, foram definidas três unidades de medida: pacientes; pacientes-internamento (episódios), unidade que mensurou cada episódio de internamento individualmente; e pacientes-dia.

A partir disso, características como gênero, data de nascimento e número de internamentos, foram observadas para todos os pacientes incluídos. Por outro lado,

para avaliação do perfil de comorbidades dos pacientes em questão, cada internamento foi considerado individualmente através da unidade paciente-internamento. Assim, se um mesmo paciente apresentou dois ou mais internamentos no período do estudo, considerando que seu estado saúde-doença e perfil de comorbidades podem ter variado, cada episódio foi considerado unitariamente.

Em paralelo, todos os medicamentos utilizados durante o período de estudo, bem como a ocorrência de problemas da farmacoterapia e intervenções farmacêuticas, dia-a-dia de internamento, foram expressos na unidade paciente-dia.

Todos os dados utilizados foram obtidos através do sistema de informação hospitalar (SIH), sistema informatizado, do HC-UFPR e dos prontuários físicos dos pacientes, quando necessário. Casos onde a presença de variáveis específicas não foram registradas no SIH ou no prontuário físico foram omitidos das análises estatísticas referentes.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para estatística descritiva, foi determinada a normalidade e homocedasticidade da distribuição de todos os parâmetros avaliados, através do teste de Kolmogorov-smirnov, e sua frequência foi então expressa como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Análise bivariada foi conduzida para variáveis estudadas, de acordo com sua coerência clínica, através do teste paramétrico de Pearson e não-paramétrico de Sperman. A variação nas distribuições da amostra e diferenças de média foram realizadas através do teste t-student e Mann-Whitney, para comparação da distribuição de dois grupos, e análise da variância (ANOVA) e Kruskal-Wallis para avaliação de diferença de distribuições entre vários grupos.

A fim de avaliar a influência de diferentes fatores em relação a uma variável central, foi realizada análise multivariada, através de regressão linear múltipla ou regressão logística bivariada. Para regressão linear múltipla, foram selecionadas amostras de dados que atenderam os requisitos mínimos para sua realização: variável resposta (central) quantitativa, com distribuição normal, exclusão de outliers e presença de erros independentes entre as covariáveis, avaliada através do teste

de Durbin-Watson. Diagnóstico de colinearidade foi realizado através do fator de inflação da variância, e variáveis colineares foram excluídas do modelo. Resultados foram expressos através do coeficiente de determinação (R^2) e do valor de beta com seu intervalo de confiança. Foram considerados significantes valores com $p < 0,05$, ou seja, intervalo de confiança de 95%.

Para variáveis centrais categóricas, dicotômicas, utilizou-se análise multivariada por regressão logística bivariada, associada à estatística de aderência de Hosmer-Lemeshow. O teste de Wald foi utilizado para determinar se o coeficiente para um dado modelo predictor diferiu significativamente de 0. Diagnóstico de colinearidade foi realizado através do fator de inflação da variância, e variáveis colineares foram excluídas do modelo. Os resultados foram expressos em odds ratio com intervalo de confiança, e foram considerados significativos valores com $p < 0,05$, ou seja, intervalo de confiança de 95%.

5 RESULTADOS

5.1 PACIENTES INCLUÍDOS

No período do estudo, foram internados nas clínicas avaliadas 1077 pacientes, sendo 584 (54.2%) mulheres. A mediana do ano de nascimento foi em 1953, com um quartil 25 em 1943 e um quartil 75 em 1953. A idade dos pacientes não se ajustou a uma função normal (teste de Kolmogorov-Smirnov $p < 0.001$), com mediana de 58 anos (IIQ 25-75 46-69).

Desses, 1008 (93,6%) apresentaram apenas um internamento, 60 (5,6) dois, 6 (0,6%) três e 3 (0,3%) 4 episódios de internamento no período de estudo. Não houve diferença significativa no número de episódios de internamento por gêneros ($\chi^2 p = 0.184$).

Da população global, 1021 pacientes foram submetidos, em algum momento do internamento, a avaliação farmacêutica e 417 (40,84%) apresentaram pelo menos um problema da farmacoterapia durante o internamento.

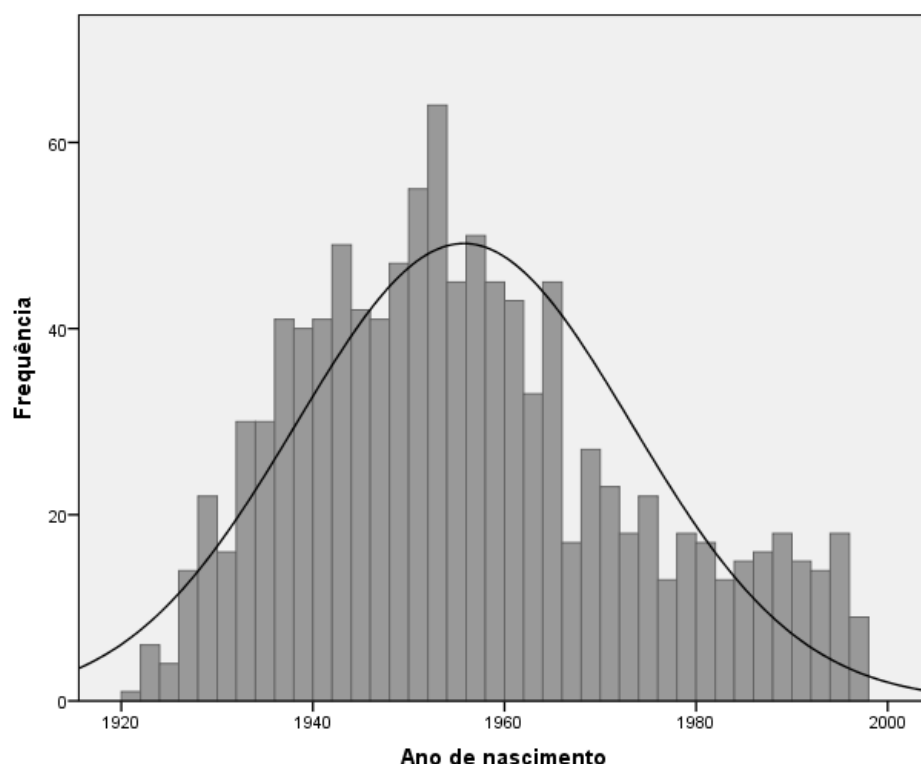


Figura 3 - Distribuição do ano de nascimento e linha de normalidade, dos pacientes internados em hospital universitário de grande porte, no período de julho de 2012 a julho de 2013.

5.2 INTERNAMENTOS

5.2.1 Descritivo

Durante o período do estudo, 1150 episódios de internamento foram registrados. Na população estudada, as comorbidades mais prevalentes foram hipertensão (HAS) (42,4%), seguida de doença arterial coronariana (DAC) (21,10%) e diabetes mellitus (DM) (18,00%), Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição de comorbidades entre amostra estudada expressa em frequência e porcentagem válida.

Comorbidade	Frequência	Porcentagem válida
Hipertensão	462	42,40%
Doença Arterial Coronariana	230	21,10%
Diabetes mellitus	196	18,00%

Dislipidemia	186	17,10%
Neoplasias	142	13,00%
Insuficiência Cardíaca	127	11,60%
Fibrilação Atrial	81	7,40%
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	75	6,90%
Cardiomiopatias	63	5,80%
Doença Valvular Cardíaca	61	5,60%
Arritmias	57	5,20%
Hipotireoidismo	53	4,90%
Doença Renal Crônica	51	4,70%
Doença Hepática	47	4,30%
Transtornos Psiquiátricos	33	3,00%
Síndrome da imunodeficiência adquirida	30	2,70%
Doença de Chagas	26	2,40%
Epilepsia	21	1,90%
Doença Arterial Periférica	20	1,80%
Sequela de Acidente Vascular Cerebral	17	1,60%
Hiperplasia Prostática Benigna	16	1,50%
Doença Neurodegenerativa	16	1,50%
Asma	12	1,10%
Gota	10	0,90%
Artrite Reumatóide	9	0,80%
Hipertensão Pulmonar	7	0,60%
Lúpus Eritematoso Sistêmico	5	0,50%
Doença Inflamatória Intestinal	5	0,50%
Púrpura Trombocitopênica Trombótica	4	0,40%
Hipertireoidismo	3	0,30%
Doença do Refluxo Gastroesofágico	2	0,20%
Esclerose Lateral Amiotrófica	1	0,10%

O número de comorbidades por episódio apresentou mediana de 2 (IIQ 25-75% 1-3), com distribuição de porcentagens conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5 - Número de comorbidades entre a população estudada, expressa em frequência e porcentagem válida.

Número de comorbidades	Frequência	% Válida
0	157	14,4
1	369	33,9

2	195	17,9
3	177	16,2
4	117	10,7
5	51	4,7
6	23	2,1
7	1	0,1

Os principais motivos de internamento corresponderam respectivamente a angina instável ou infarto agudo do miocárdio (n=239), pós-operatório de ressecção de tumores ou gastroplastia (n=175), descompensação de insuficiência cardíaca (n=56), choque séptico (n=53) e acidente vascular cerebral isquêmico (n=33), Tabela 6.

Tabela 6 - Dez principais motivos de internamento entre a população estudada.

Motivo de internamento	N (% em relação ao total)
Angina instável ou infarto agudo do miocárdio	239 (20,63)
Pós-operatório de ressecção de tumores ou gastroplastia	175 (15,1)
Descompensação de insuficiência cardíaca	56 (4,84)
Choque séptico	53 (4,58)
Acidente vascular cerebral isquêmico	33 (2,85)
Dor torácica atípica	30 (2,59)
Hemorragias digestivas	29 (2,50)
Descompensação de doença pulmonar obstrutiva crônica	25 (2,16)
Fibrilação ou flutter atrial	25 (2,16)
Outras arritmias	21 (1,81)

Já o tempo de internamento apresentou mediana de 13 dias (IIQ 25-75% 7-25). O número médio de medicamentos prescritos por episódio de internamento apresentou distribuição normal, com média de 10,19 e desvio padrão (DP) de 3,32 (intervalo 1-28). Ainda, destaca-se que, apenas 55 episódios foram caracterizados pela utilização de menos de 5 medicamentos, com uma taxa de polifarmácia, considerando a definição amplamente utilizada de >5 medicamentos, de 95,22% e de polifarmácia excessiva (>10 medicamentos) de 58,95%.

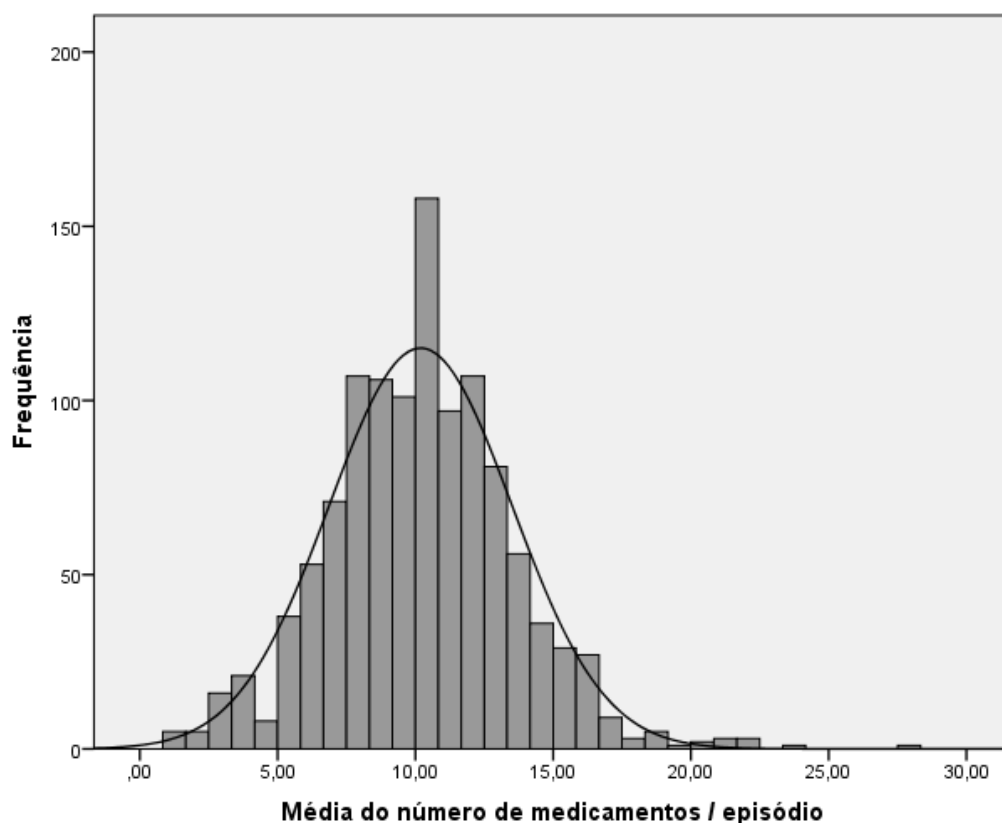


Figura 4 - Distribuição do número médio de medicamentos por episódio de internamento.

O número de problemas da farmacoterapia por episódio-internamento não se adequou a uma distribuição normal, com mediana de 0,00 (IIQ 0,00-1,00).

5.2.2 Avaliação Bivariada

5.2.2.1 Medicamentos

Análise comparativa de médias, considerando a influência das diferentes comorbidades no número médio de medicamentos prescritos, demonstrou diferença estatisticamente significativa, com $p < 0,05$ (intervalo de confiança 95%), para as seguintes condições: HAS, DAC, DM, dislipidemia (DSL), insuficiência cardíaca (IC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), arritmias e síndrome da imunodeficiência aguda (SIDA).

Tabela 7 - Média de medicamentos de acordo com a presença ou ausência das diferentes comorbidades.

Comorbidades	Média de medicamentos (desvio padrão) na sua presença	Média de medicamentos (desvio padrão) na sua ausência	Significância (valor de p)
Hipertensão	10,84 (2,82)	9,75 (3,61)	< 0,005
Doença Arterial Coronariana	10,89 (3,14)	10,04 (3,37)	< 0,005
Diabetes Mellitus	11,31 (2,55)	9,98 (3,45)	< 0,005
Dislipidemia	10,86 (2,96)	10,09 (3,40)	< 0,005
Neoplasias	10,35 (3,73)	10,19 (3,28)	0,596
Insuficiência Cardíaca	11,40 (3,29)	10,06 (3,32)	< 0,005
Fibrilação Atrial	11,03 (3,10)	10,15 (3,35)	0,024
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	11,97 (2,84)	10,10 (3,34)	< 0,005
Cardiomiopatias	10,20 (3,26)	10,22 (3,35)	0,968
Doença Valvular Cardíaca	9,87 (2,91)	10,24 (3,36)	0,401
Outras arritmias	7,07 (3,78)	10,39 (3,23)	< 0,005
Hipotireoidismo	11,25 (2,79)	10,17 (3,33)	0,021
Doença Renal Crônica	10,47 (2,84)	10,21 (3,36)	0,589
Doença Hepática	11,05 (3,08)	10,17 (3,35)	0,079
Transtornos Psiquiátricos	10,32 (3,17)	10,21 (3,35)	0,863
AIDS	14,11 (3,22)	10,11 (3,28)	< 0,005
Doença de Chagas	9,70 (3,03)	10,23 (3,35)	0,422
Epilepsia	10,16 (3,77)	10,22 (3,33)	0,931
Doença Arterial Obstrutiva Periférica	12,19 (3,14)	10,18 (3,33)	0,008
Sequela de Acidente Vascular Cerebral	9,94 (2,91)	10,22 (3,35)	0,729
Hiperplasia Prostática Benigna	10,03 (2,44)	10,22 (3,35)	0,824
Doença Neurodegenerativa	9,55 (2,07)	10,22 (3,36)	0,42
Asma	11,60 (2,74)	10,20 (3,34)	0,15
Gota	10,84 (2,52)	10,21 (3,35)	0,556
Artrite Reumatóide	10,61 (3,98)	10,22 (3,34)	0,724
Hipertensão Pulmonar	9,20 (3,07)	10,23 (3,34)	0,418

Lúpus Eritematoso Sistêmico	12,60 (1,41)	10,21 (3,34)	0,11
Doença Inflamatória Intestinal	14,34 (5,34)	10,20 (3,32)	0,006
Púrpura Trombocitopênica Trombótica	9,55 (2,57)	10,22 (3,34)	0,688
Hipertireoidismo	9,97 (5,31)	10,22 (3,34)	0,896
Doença do Refluxo Gastroesofágico	10,65 (2,76)	10,22 (3,34)	0,855
Esclerose Lateral Amiotrófica	9,9 (0)	10,22 (3,34)	0,924

Já a avaliação de correlações, entre as características dos pacientes, tais como gênero, idade, tempo de internamento hospitalar e presença ou ausência das diferentes comorbidades com a média de medicamentos prescritos, indicou correlações positivas, com significância estatística ($p < 0,005$), fracas para as variáveis: idade (Coeficiente de Correlação (CC) 0,125), internamento em UTI (CC 0,261), número de comorbidades (CC 0,237), HAS (CC 0,182), DSL (CC 0,091), DM (CC 0,177), DAC (CC 0,090), DPOC (CC 0,144), hipotireoidismo (CC 0,070), fibrilação atrial (FA) (CC 0,072), IC (CC 0,130), Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) (CC 0,087), lúpus eritematoso sistêmico (LES) (CC 0,061), doença hepática (DH) (CC 0,069) e SIDA (CC 0,184) e moderadas para o tempo de internamento hospitalar (CC 0,326). Curiosamente a presença de outras arritmias apresentou correlação negativa fraca (CC -0,182).

5.2.2.2 Problemas

Adicionalmente, a avaliação de correlações para o número de PF episódio e as demais variáveis do paciente mostrou resultados positivos, estatisticamente significantes ($p < 0,05$), fracos para o número médio de medicamentos (CC 0,249), DPOC (CC 0,66), hipertensão pulmonar (CC 0,061) e SIDA (0,084) e moderados para tempo de internamento (CC 0,372) e número de comorbidades (CC 0,596). As comorbidades DSL (CC -0,062) e DAC (-0,117) apresentaram correlações negativas fracas ($p < 0,05$).

5.2.3 Multivariada

5.2.3.1 Medicamentos

Para regressão linear múltipla do número médio de medicamentos, foram consideradas as variáveis independentes sexo, idade, tempo de internamento hospitalar e comorbidades, com significância estatística na análise bivariada. O modelo apresentou teste de Durbin Watson com valor 1,90, indicando independência de erros entre as variáveis. O coeficiente de determinação (R^2) do modelo foi de 0,246, indicando que as variáveis incluídas no modelo influenciam 26,6% no número médio de medicamentos prescritos. O teste de anova indicou $F = 21,83$ com significância $p < 0,001$, indicando que o modelo é bastante significativo em todas suas variáveis.

As seguintes características apresentaram significância estatística, com tendência positiva, para aumento do número de medicamentos: Idade, tempo de internamento, internamento em UTI, DM, DAC, DPOC, IC, LES, DH e SIDA. Curiosamente, a presença de arritmias apresentou efeito negativo na média de medicamentos prescritos, como apresentado na Tabela 8.

Tabela 8 - Influência de diferentes variáveis no número médio de medicamentos, avaliada através de regressão linear múltipla.

	Média de medicamentos prescritos		
	Coeficiente beta (95% Intervalo de Confiança)	Erro Padronizado	Valor de p
Efeito positivo			
Idade	0,020 (0,009 a 0,032)	0,006	$p < 0,001$
Tempo de internamento	0,017 (0,009 a 0,024)	0,004	$p < 0,001$
Internamento em UTI	2,116 (1,651 a 2,592)	0,242	$p < 0,001$
Diabetes Mellitus	0,740 (0,229 a 1,252)	0,261	$p < 0,001$
Doença Arterial Coronariana	0,725 (0,242 a 1,208)	0,246	$p < 0,001$
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1,003 (0,283 a 1,722)	0,366	$p < 0,001$
Insuficiência Cardíaca	0,930 (0,362 a 1,498)	0,290	$p < 0,001$
Lúpus Eritematoso Sistêmico	2,851 (0,273 a 5,428)	1,314	$p < 0,05$
Doença Hepática	1,053 (0,175 a 1,931)	0,447	$p < 0,05$
Síndrome da Imunodeficiência	4,435 (3,360 a 5,509)	0,548	$p < 0,001$

Adquirida			
Efeito negativo			
Arritmias	-2,027 (-2,831 a -1,224)	0,408	p < 0,05
R ² =0,246			

Devido à presença de colinearidade, um modelo paralelo foi realizado com a variável independente número de comorbidades, Tabela 9. Neste, também foram incluídas as características sexo e idade. Esse modelo apresentou valor Durbin Watson 1,920, indicando independência de erros entre as variáveis. O coeficiente de determinação (R²) do modelo foi de 0,06, indicando que as variáveis incluídas no modelo influenciam 6,0% no número médio de medicamentos prescritos. As variáveis que influenciaram significativamente no modelo foram idade e número de comorbidades.

Tabela 9 - Influência do número de comorbidades por paciente na média de medicamentos prescritos, corrigida de acordo com o sexo e idade.

Média de medicamentos prescritos			
	Coeficiente beta (95% Intervalo de Confiança)	Standard error (SE)	Valor de p
Efeito positivo			
Idade	0,014 (0,002-0,027)	0,006	p < 0,05
Número de comorbidades	0,427 (0,285-0,569)	0,073	p < 0,001
R ² =0,06			

5.2.3.2 Problemas

Modelo de regressão logística binária, utilizando método avançar condicional, incluindo como variável categórica dependente problemas da farmacoterapia durante um episódio, e as covariáveis gênero, idade, internamento em UTI (sim ou não) e perfil de comorbidades (presença ou ausência de cada comorbidade), apresentou estatística qui-quadrado dos resíduos de 84,41, com p<0,05, mostrando que os coeficientes para as variáveis escolhidas são significativamente diferentes de zero, ou seja, que a adição de uma ou mais destas variáveis ao modelo afetará significativamente o modelo de previsão.

Teste de Hosmer e Lemeshow apresentou Chi-Square de 5,42, no melhor modelo, com valor de p>0,05, indicando ajuste do modelo à estatística de previsão.

Entretanto, o coeficiente de determinação (R^2) da regressão foi de 0,084, indicando que as covariáveis do modelo influenciaram apenas 8,4% na incidência de problemas da farmacoterapia.

Apresentaram significâncias estatísticas as seguintes variáveis: idade (OR 1,013, 95% intervalo de confiança (IC) 1,005-1,021), DAC (OR 1,750, 95% IC 1,237-2,475) e internamento em UTI (OR 0,298, 95% IC 0,199-0,448).

O número de comorbidades, avaliado em outro modelo devido a presença de colinearidade, não apresentou influência importante na incidência de problemas da farmacoterapia.

Tabela 10 - Influência de diferente covariáveis na incidência de problemas da farmacoterapia, através de modelo de regressão logística binomial.

Problemas da Farmacoterapia		
	Odds ratio (95% Intervalo de Confiança)	Valor de p
Idade	1,013 (1,005-1,021)	p < 0,05
Doença Arterial Coronariana	1,750 (1,237-2,475)	p < 0,05
Internamento em UTI	0,298 (0,199-0,448)	p < 0,05
$R^2 = 0,084$		

Adicionalmente, modelo paralelo de regressão logística, através do método enter, foi proposto para a variável categórica dependente problemas da farmacoterapia. Para tal, foram incluídas covariáveis com influência previsível ou esperada, como número de medicamentos, número de dias de avaliação pelo farmacêutico e tempo de internamento, também corrigidos para gênero e idade. O modelo atendeu as características necessárias de significância e apresentou R^2 de 0,369. Apresentaram influência significativa na variável dependente, o número médio de medicamentos por episódio (OR 1,10, 95% IC 1,05-1,15) e o número de dias de avaliação farmacêutica (OR 1,26, 95% IC 1,22-1,91). O número de dias de internamento não influenciou de maneira significativa o número de problemas da farmacoterapia.

5.3 PRESCRIÇÕES

5.3.1 Descritiva

Durante o período do estudo, 7.074 prescrições com 75.794 medicamentos foram avaliados nas unidades de internamento selecionadas. Dentre estas, 748 prescrições (10,57%) e 928 (1,22%) medicamentos apresentaram problemas da farmacoterapia, sendo que 5 medicamentos apresentaram unitariamente 2 problemas. O tempo médio de avaliação por prescrição farmacêutica foi de 14,2 minutos.

Os principais tipos de PF observados durante a revisão de medicação foram relativos à dose 47,35% (n=434), presença de medicamentos inapropriados ou desnecessários 18,97% (n=177) e alternativa terapêutica mais adequada e/ou disponível 7,93% (n=74).

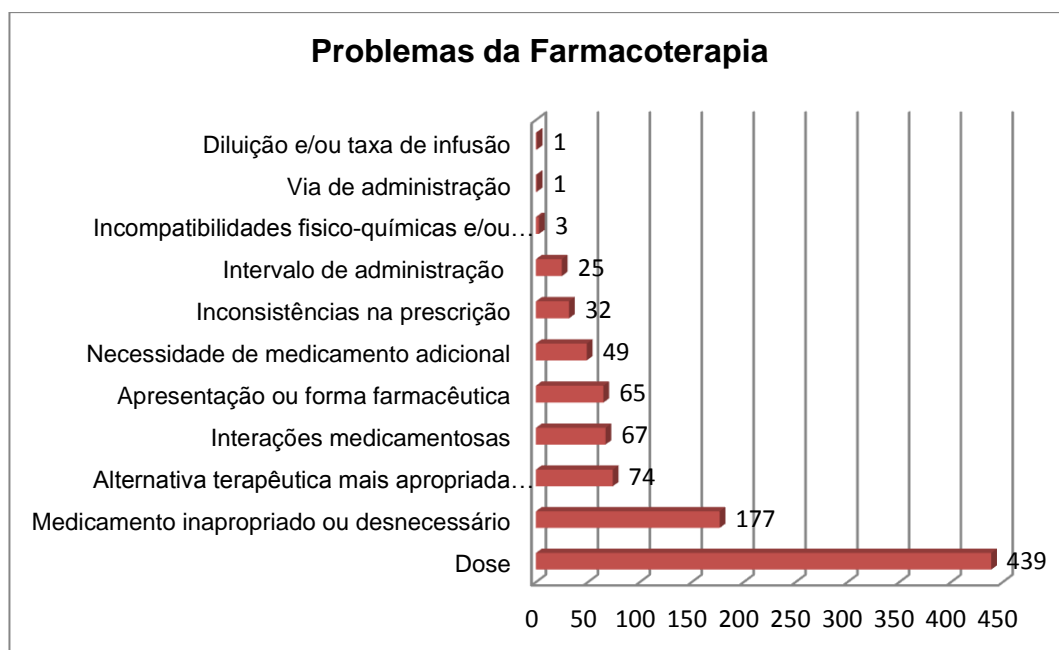


Figura 5 - Tipos de problemas da farmacoterapia evidenciados durante a revisão de prescrições.

Já as intervenções farmacêuticas mais prevalentes foram individualizar / corrigir a posologia 50,48% (n=471), suspender medicamento 18,65% (n=174) e substituir por apresentação/forma farmacêutica mais segura, efetiva, custo-efetiva ou

disponível 8,15% (n=76). A distribuição de intervenções relativas a cada tipo de problema encontra-se descrita no apêndice.

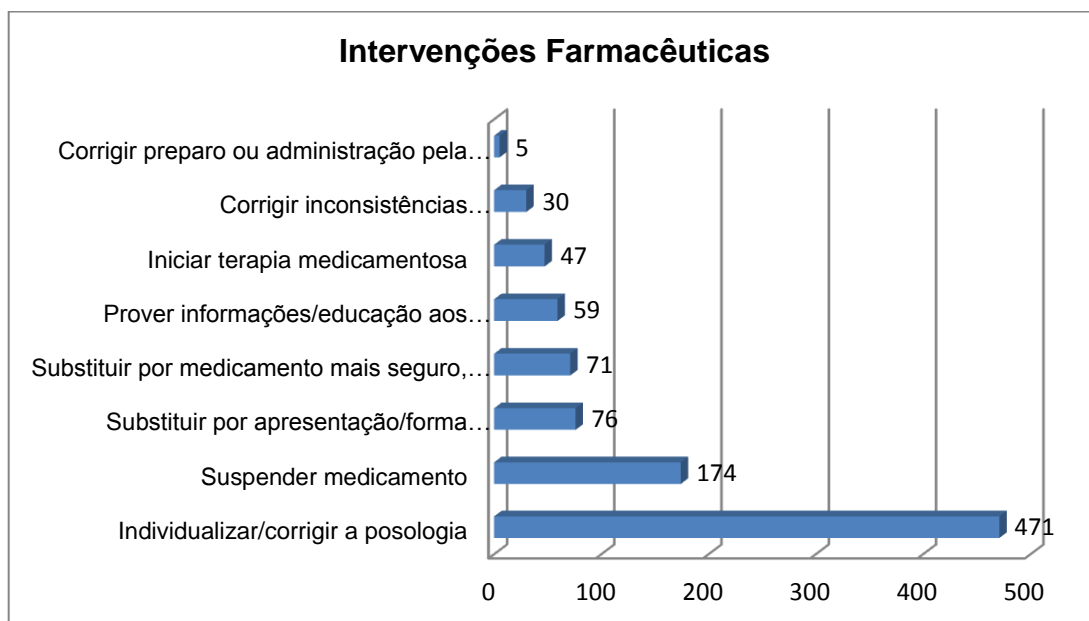


Figura 6 - Tipos de intervenções farmacêuticas evidenciados durante a revisão de prescrições.

Tabela 11 - Exemplos de intervenções farmacêuticas

Substituir por apresentação/forma farmacêutica mais segura, efetiva, custo-efetiva ou disponível	Substituição de isossorbida de 5 mg comprimido sublingual 8/8 h para isossorbida 10 mg via oral de 8/8 h, pois a apresentação de 5 mg apresenta tempo de ação inferior ao intervalo de uso.
Iniciar terapia medicamentosa	Paciente com potássio alto, sugestão do início de resina de troca iônica.
Individualizar/corrigir a posologia	Paciente com Clcr<30, em uso de enoxaparina na dose de 1 mg/kg/dose. Devido a necessidade de ajuste, segundo as bases de dados UpToDate e Micromedex, solitada a redução de 50% da dose.
Corrigir preparo ou administração pela enfermagem	Recomendação da não administração de ceftriaxona e gluconato de cálcio em cateter em Y, devido a possibilidade de formação de precipitados, que podem se depositar nos pulmões e rins, segundo Trissel e Micromedex.
Corrigir inconsistências na prescrição (recomendação/prescrição)	Prescrito 30 UI de insulina NPH para ser administrado pela manhã e recomendado 40 UI.

Prover informações/educação aos profissionais de saúde	Paciente estava em uso de claritromicina e amitriptilina, essa associação pode prolongar o intervalo QT, foi prestada informação aos médicos responsáveis pelo paciente e solicitado o monitoramento.
Substituir por apresentação/forma farmacêutica mais segura, efetiva, custo-efetiva ou disponível	Substituição de isossorbida de 5 mg comprimido sublingual 8/8 h, para isossorbida 10 mg via oral de 8/8 h, pois a apresentação de 5 mg apresenta tempo de ação inferior ao intervalo de uso.

A aceitabilidade das intervenções farmacêuticas se expressou da seguinte forma: 75,35% (n=703) foram aceitas, 2,68% (n=25) aceitas com alterações, 10,50% (n=98) não aceitas com justificativa e 5,79% (n=54) não aceitas sem justificativa. Intervenções educativas, que não repercutiram em uma alteração na prescrição foram codificadas como não se aplica, e representaram 5,68% (n=53). A distribuição da aceitabilidade de acordo com os tipos de problemas está indicada na Tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição da aceitabilidade das intervenções farmacêuticas, de acordo com o tipo de problema da farmacoterapia.

Aceitabilidade Problemas da Farmacoterapia	Aceita	Aceita com alterações	Não aceita com justificativa	Não aceita sem justificativa	Não se aplica	TOTAL
Dose	355	8	48	26	2	439
Intervalo de administração	16	1	2	6		25
Via de administração	1					1
Apresentação ou forma farmacêutica	55	3	1	6		65
Medicamento inapropriado ou desnecessário	153	3	16	5		177
Necessidade de medicamento adicional	26	10	11	2		49
Alternativa terapêutica mais	51		17	6		74

apropriada e/ou disponível						
Interações medicamentosas	14		3	1	49	67
Inconsistências na prescrição	29			2	1	32
Diluição ou taxa de infusão	1					1
Incompatibilidades físico-químicas e/ou estabilidade	2				1	3
TOTAL	703	25	98	54	53	933

Em relação ao perfil farmacoterapêutico dos medicamentos prescritos durante o período, considerando a classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), evidenciou-se uma maior taxa de prescrição dos medicamentos do grupo C (19032), referentes ao aparelho cardiovascular, seguido pelo grupo A (16809), aparelho digestivo e metabolismo, e N (15343), sistema nervoso. Considerando a taxa de problemas como número absoluto, os medicamentos mais envolvidos em problemas foram referentes ao nível A (256), seguido respectivamente pelo nível J (190), anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, e N (122).

Tabela 13 - Distribuição dos medicamentos, de acordo com o primeiro nível da classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), e incidência ou não de problemas da farmacoterapia.

Classificação ATC nível 1	Medicamentos sem PF n(%)	Medicamentos com PF n(%)	Total
A - Aparelho digestivo e metabolismo	16553 (98,50%)	256 (1,50%)	16809 (100%)
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	11211 (98,60%)	160 (1,40%)	11371 (100%)
C - Aparelho cardiovascular	18932 (99,50%)	100 (0,50%)	19032 (100%)
D - Medicamentos dermatológicos	1141 (99,70%)	3 (0,30%)	1144 (100%)
G - Aparelho genitourinário e hormônios sexuais	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)

H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	2078 (98,10%)	40 (1,90%)	2118 (100%)
J - Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	5087 (94,40%)	190 (3,60%)	5277 (100%)
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	228 (97,40%)	6 (2,60%)	234 (100%)
M - Sistema musculo-esquelético	277 (97,50%)	7 (2,50%)	284 (100%)
N - Sistema nervoso	15221 (99,20%)	122 (0,80%)	15343 (100%)
P - Produtos antiparasitários, insecticidas e repelentes	393 (98,70%)	5 (1,30%)	398 (100%)
R - Aparelho respiratório	3027 (99,60%)	12 (4,40%)	3039 (100%)
S - Órgãos sensoriais	77 (100%)	0 (0%)	77 (100%)
V - Vários	637 (96,10%)	26 (3,90%)	663 (100%)
Total	74866 (98,80%)	928 (1,20%)	75794 (100%)

PF – Problemas da farmacoterapia

Um olhar mais atento especificamente aos medicamentos associados a problemas indica em números absolutos que os medicamentos majoritariamente associados a problemas foram, respectivamente, ranitidina, enoxaparina, omeprazol e meropenem, Tabela 14.

Tabela 14 - Dez medicamentos mais envolvidos em problemas da farmacoterapia em números absolutos.

Medicamento	PF	% em relação ao total de PF (933)
Ranitidina	141	15,11
Enoxaparina	85	9,11
Omeprazol	55	5,89
Meropenem	40	4,29
Vancomicina	29	3,11
Piperacilina + Tazobactam	28	3,00
Sinvastatina	28	3,00
Heparina	23	2,47
Poliestirenosulfonato de cálcio	22	2,36
Clopidogrel	19	2,04

PF – Problemas da farmacoterapia

Entretanto, uma avaliação mais aprofundada, considerando a taxa de PF em relação a proporção de vezes que o medicamento foi avaliado pelo farmacêutico (problemas / número de avaliações do medicamentos), indica um panorama um pouco diferente. Como exemplo, moxifloxacino e zidovudina apresentaram apenas um problema, entretanto foram avaliados apenas uma vez, apresentando taxa de PF de 100%. A ranitidina, sob essa perspectiva passa a apresentar uma taxa de PF de apenas 4,37%, ocupando a quadragésima terceira posição em ordem decrescente.

Tabela 15 - 50 medicamentos com maior taxa de problemas em relação número de avaliações farmacêuticas.

	Medicamento	Número de avaliações	Número de PF	Taxa PF (%)
1	Moxifloxacino	1	1	100,00
2	Zidovudina	1	1	100,00
3	Ampicilina/sulbactam	3	2	66,67
4	Basiliximab	5	2	40,00
5	Cabergolina	3	1	33,33
6	Propafenona	3	1	33,33
7	Betametasona	4	1	25,00
8	Levotiroxina	4	1	25,00
9	Sirolimus	4	1	25,00
10	Ciclosporina	5	1	20,00
11	Tiamazol	5	1	20,00
12	Terlipressina	18	3	16,67
13	Tiabendazol	6	1	16,67
14	Oseltamivir	35	5	14,29
15	Fosfato de potassio	7	1	14,29
16	Dexmedetomidina	53	6	11,32
17	Micofenolato mofetil	9	1	11,11
18	Poliestireno sulfonato de cálcio	207	22	10,63
19	Codeína	10	1	10,00
20	Voriconazol	10	1	10,00
21	Propofol	192	18	9,38
22	Claritromicina	12	1	8,33
23	Cetoprofeno f/a	86	7	8,14
24	Daptomicina	60	4	6,67

25	Octreotida	15	1	6,67
26	Nimodipina	77	5	6,49
27	Desmopressina	47	3	6,38
28	Naloxona	16	1	6,25
29	Sulfametoxazol + trimetropina	244	14	5,74
30	Vancomicina	506	29	5,73
31	Piperacilina + tazobactam	496	28	5,65
32	Fenobarbital	71	4	5,63
33	Cefepime	37	2	5,41
34	Polimixina b	130	7	5,38
35	Imunoglobulina humana	38	2	5,26
36	Aciclovir	60	3	5,00
37	Glibenclamida	20	1	5,00
38	Rifampicina	21	1	4,76
39	Meropenem	843	40	4,74
40	Pentoxifilina	22	1	4,55
41	Metilprednisolona	399	18	4,51
42	Nitroprussiato	118	5	4,24
43	Ranitidina	3351	141	4,21
44	RIPE (Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol)	48	2	4,17
45	Clindamicina	50	2	4,00
46	Fosfato sódio mono/dibásico	25	1	4,00
47	Enoxaparina	2150	85	3,95
48	Cefotaxima	26	1	3,85
49	Ganciclovir	26	1	3,85
50	Sulfadiazina	27	1	3,70

PF – Problemas da farmacoterapia

5.3.2 Bivariada

Considerando os medicamentos com as maiores taxas de problema da farmacoterapia, com número de avaliações mínimo de 25 (194,195), foi realizada análise de correlações entre as características dessa subpopulação, exclusivamente com a prescrição de determinado medicamento, e a incidência de problemas da farmacoterapia. Para tal, foram consideradas as seguintes covariáveis: número de medicamento por dia, gênero, idade, tempo de internamento hospitalar, dias de avaliação farmacêutica e internamento na unidade de terapia intensiva.

Os medicamentos dexmedetomidina, desmopressina, imunoglobulina humana, aciclovir, clindamicina, fosfato sódio mono/dibásico, cefotaxima, ganciclovir e sulfadiazina não apresentaram correlações estatisticamente significantes, os demais, apresentam valores expressos na Tabela 16.

Tabela 16 - Correlações entre problemas da farmacoterapia e outras variáveis dos pacientes, realizadas por subpopulações de prescrição de medicamentos específicos.

Problemas da Farmacoterapia		
Variáveis	Coeficiente de Correlação	Valor de p
Oseltamivir		
Hipertensão	0,420	p <0,05
Diabetes	0,420	p <0,05
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0,420	p <0,05
Insuficiência Cardíaca	0,420	p <0,05
Poliestirenosulfonato de cálcio		
Nº medicamentos prescritos	-0,139	p <0,05
Propofol		
Doença hepática	0,180	p<0,05
Infecção HIV	0,189	p<0,01
Cetoprofeno		
Arritmias	0,321	p<0,01
Transtornos Psiquiátricos	0,260	p<0,05
Infecção HIV	0,282	p<0,01
Tempo de internamento hospitalar	0,221	p<0,05
Dias de avaliação farmacêutica	0,231	p<0,05
Daptomicina		
Hipertensão	0,262	p<0,05
Doença Arterial Coronariana	0,645	p<0,01
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0,645	p<0,01
Nimodipina		
Dias de avaliação farmacêutica	-0,315	p<0,01
Sulmetoxazol / Trimetoprina		
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0,127	p<0,05
Fibrilação Atrial	0,173	p<0,01
Sequela de acidente vascular cerebral	0,173	p<0,01
Vancomicina		

Diabetes	0,098	p<0,05
Piperacilina + tazobactam		
Doença neurodegenerativa	0,134	p<0,01
Hipertensão pulmonar	0,120	p<0,05
Fenobarbital		
Epilepsia	0,569	p<0,01
Cefepime		
Dias de avaliação farmacêutica	0,377	p<0,05
Polimixina B		
Arritmias	0,369	p<0,01
Púrpura trombocitopênica	0,247	p<0,01
Meropenem		
Idade	0,085	p<0,05
Tempo de internamento hospitalar	-0,071	p<0,05
Doença valvular	-0,070	p<0,05
Doença inflamatória intestinal	0,081	p<0,05
Epilepsia	0,107	p<0,01
Metilprednisolona		
Hipertireoidismo	0,166	p<0,01
Doença do refluxo gastroesofágico	0,347	p<0,01
Púrpura trombocitopênica	0,130	p<0,05
Nitroprussiato		
Asma	0,296	p<0,01
Neoplasia	0,230	p<0,05
Ranitidina		
Internamento em unidade de terapia intensiva	0,42	p<0,05
Tempo de internamento hospitalar	-0,069	p<0,01
Dias de avaliação farmacêutica	-0,052	p<0,01
Hipertensão	-0,042	p<0,05
Transtornos psiquiátricos	-0,041	p<0,05
Hipertensão pulmonar	0,070	p<0,01
RIPE (Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol)		
Insuficiência cardíaca	0,314	p<0,05
Miocardiopatia	0,314	p<0,05
Enoxaparina		
Dias de avaliação farmacêutica	-0,048	p<0,05
Doença arterial periférica	0,057	p<0,01

Sequela de acidente vascular cerebral	0,072	p<0,01
Síndrome da imunodeficiência adquirida	0,079	p<0,01

5.3.3 Multivariada

Análise multivariada foi conduzida para os medicamentos com maior taxa de problemas, que atenderam as condições basais, dentre estas, número mínimo de 25 pacientes a cada covariável inserida na equação e variável dependente categórica. Para tal, utilizou-se regressão logística binária, através do método inserir (“enter”) ou avançar condicional, de acordo com melhor ajuste de modelo, para os subgrupos de prescrição de cada medicamento selecionado, com a variável dependente dicotômica, presença ou ausência de problemas da farmacoterapia, e as covariáveis basais, sexo, idade, além daquelas com correlação estatisticamente significativa na análise bivariada.

A incidência de problemas da farmacoterapia nos subgrupos com prescrição de poliestirenosulfonato de cálcio, vancomicina e piperacilina + tazobactam não foi significativamente influenciada pelas variáveis inseridas do modelo. Os demais subgrupos, com R^2 e Odds ratio, quando estatisticamente significante, estão expressos na Tabela 13.

Tabela 17 - Regressão logística binária, com variável dependente problemas da farmacoterapia, realizadas por subpopulações de prescrição de medicamentos específicos.

Problemas da farmacoterapia		
	Odds ratio (95% Intervalo de Confiança)	Valor de p
Propofol (R^2 0,123)		
Hepatopatia	0,163 (0,034-0,788)	p < 0,05
Infeção pelo HIV		p < 0,05
	0,150 (0,039-0,579)	
Sulfametoxazol + trimetropina (R^2 0,067)		
Fibrilação atrial ou flutter	0,050 (0,03-0,850)	p < 0,05
Piperacilina + Tazobactam (R^2 0,026)		
Doença neurodegenerativa	0,118 (0,021-0,677)	p < 0,05

Meropenem (R^2 0,070)		
Idade	1,022 (1,002-1,043)	p <0,05
Metilprednisolona (R^2 0,184)		
Hipertireoidismo	33,27 (1,952-567,189)	p <0,05
Púrpura trombocitopênica	8,318 (1,579-43,814)	p <0,05
Nitroprussiato (R^2 0,194)		
Asma	34,907 (1,494-815,736)	p <0,05
Ranitidina (R^2 0,043)		
Hipertensão	0,611 (0,405-0,921)	p <0,05
Hipertensão pulmonar	4,301 (1,543-11,988)	p <0,05
Enoxaparina (R^2 0,040)		
Doença arterial periférica	3,245 (1,228-8,576)	p <0,05
Sequela de acidente vascular cerebral	2,994 (1,129-7,935)	p <0,05
Infecção pelo HIV	4,116 (1,620-10,458)	p <0,05

6 DISCUSSÃO

A segurança do paciente hospitalizado é uma questão central nos serviços de saúde, visto seu perfil de vulnerabilidade e a predisposição a incidência de problemas da farmacoterapia proporcionada pelo próprio sistema de provisão de cuidados (196).

O presente estudo avaliou uma grande amostra (n=1077) de pacientes, em sua grande maioria com um único internamento, primordialmente críticos (82% dos episódios de internamento com passagem, no mínimo temporária, por uma unidade de terapia intensiva) em hospital universitário de grande porte brasileiro, e proporcionou diagnóstico situacional de uma realidade preocupante, com mais de 40% dos pacientes evoluindo com pelo menos um problema da farmacoterapia durante seu internamento.

O número mediano de comorbidades foi de 2, dado coerente com o perfil etário variável da população, mediana 58 anos (IIQ 25-75 46-69), composta aproximadamente de 50% de idosos, de acordo com a classificação da ONU para países em desenvolvimento (197).

As comorbidades mais prevalentes, HAS (42,4%), DAC (21,1%) e DM (18,0%), relacionadas ao sistema cardiovascular, condizem com a realidade global, que indica que doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade tanto em países em desenvolvimento, como o Brasil (198), como em países desenvolvidos (199). Ademais, destaca-se o fato de que grande parte da amostra, 2 das 3 unidades estudadas, caracterizavam-se primordialmente por seu perfil de atendimento as questões cardiológicas.

Fazendo um paralelo com os dados literários, inquéritos populacionais brasileiros, indicaram uma prevalência de HAS superior a 30% (200) e de diabetes autorrelatada de mais de 5% (201), lembrando que essas condições contribuem de maneira independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, a principal causa de mortalidade cardiovascular (202–205).

A polimedicação ou polifarmácia, apesar de amplamente definida como a utilização de mais de 5 medicamentos (206,207), apresenta muitas controvérsias conceituais, tanto no que tange ao limiar de medicamentos, como a sua

aplicabilidade prática (208). Ainda assim, estudos têm indicado sistematicamente, a polimedicação como fator de risco conhecido para problemas da farmacoterapia (208–213). Em contexto hospitalar, por exemplo, estudo recente apontou que a utilização de 10 ou mais medicamentos aumentou o risco de desenvolvimento de PF em mais de três vezes (214).

Considerando tal contexto, o presente estudo evidencia uma perspectiva alarmante, com número médio de medicamentos utilizados por episódio de internamento superior a 10, e mais de 95% dos casos enquadrados em uma perspectiva de polifarmácia. Contudo é necessário salientar, que em uma condição crítica, vários medicamentos suportivos podem ser necessários, e apesar de existir uma polifarmácia quantitativa, pode não haver uma polifarmácia funcional (215).

Devido aos motivos previamente pontuados, a prevalência de polifarmácia relatada em estudos com contexto clínico, varia de maneira importante, desde 5% a aproximadamente 80% (216), e parece ser ainda maior em ambiente hospitalar (4,118,217,218), especialmente em unidade de terapia intensiva (60,72,73).

Um olhar mais atento a dispersão das médias de medicamentos, de acordo com condições clínicas específicas, indicou diferença significativa, em relação a média global, para HAS, DAC, DM, DSL, IC, DPOC, arritmias e SIDA.

Complementarmente, a análise bivariada indicou correlações individuais fracas positivas para quatorze variáveis (idade, internamento em UTI, número de comorbidades, HAS, DM, DAC, DPOC, hipotireoidismo, FA, IC, DAOP, LES, DH e SIDA), moderada para o tempo de internamento e negativa para arritmias. Contudo a análise multivariada indicou influência positiva de apenas dez variáveis (idade, tempo de internamento, internamento em UTI, DM, DAC, DPOC, IC, LES, DH e SIDA).

Os maiores coeficientes β , com valores superiores a 2, de maneira sequencial, relacionaram-se a presença de SIDA, LES e internamento em UTI. Esses resultados, de maneira não surpreendente, demonstram que condições crônicas, consagradamente tratadas com farmacoterapia combinada, como SIDA, e em menor proporção o lúpus, apresentam impacto significativo sobre o número de medicamentos utilizados (219,220).

Ademais, é necessário considerar que o lúpus, por se tratar de uma condição autoimune, pode predispor a infecções oportunistas, e consequentemente,

a possível necessidade de antimicrobianos terapêuticos e/ou profiláticos (221,222). Igualmente, destaca-se que o internamento em UTI pode ser considerado um indicador de gravidade e, dessa forma, justifica a necessidade de maior proporção de medicamentos para manejo suportivo e terapêutico (223–225).

Por outro lado, a presença de arritmias, que não FA ou flutter, apresentou efeito negativo importante no número de medicamentos, fator possivelmente justificado pelo tratamento não-farmacológico curativo em grande parte dos casos, e condição muitas vezes isolada, sem relação explícita com a idade ou outras condições crônicas (226–231).

A taxa de problemas em relação ao total de prescrições e de medicamentos avaliados refletiu valores substantivos de 10,57% e 1,22%, respectivamente. Comparando com dados da literatura, Bedouch e colaboradores (2009), em seu estudo prospectivo, indicou uma prevalência de 2669 problemas da farmacoterapia, durante a avaliação clínica de 29016 prescrições, perfazendo uma taxa de problemas por prescrições avaliadas de aproximadamente 9%, corroborando com os resultados encontrados no presente estudo (170).

O principal problema da farmacoterapia evidenciado em nosso estudo relacionou-se a dose, indicando a importância de um monitoramento terapêutico individualizado, levando em conta perfil etário, função renal e hepática, e as necessidades de ajuste de dose caso a caso. A atuação do farmacêutico clínico mostrou-se evidente nesse contexto, através da intervenção farmacêutica correspondente, como esperado, a mais comum, individualizar ou corrigir a posologia, compartilhando conhecimentos e experiências a fim de promover a segurança do paciente.

Faz-se necessário pontuar que grande parte da população estudada foi composta por pacientes em estado crítico (82%), onde a incidência de insuficiência renal aguda é elevada, atingindo até 23% dos pacientes (232). Ainda nesse sentido, ressaltamos que entre os motivos de internamento mais comuns foram observados angina instável ou IAM, normalmente associada a necessidade de procedimentos diagnósticos com utilização de contraste; insuficiência cardíaca e choque séptico, condições que podem predispor a insuficiência renal aguda ou crônica agudizada (232–236).

Na sequência, destacou-se o PF medicamento inapropriado ou desnecessário, com sua intervenção farmacêutica respectiva suspender medicamento, justificados pela prevalência absoluta de polifarmácia, predispondo a presença de medicamentos desnecessários; alta incidência de idosos, população com exigências específicas a adequação da prescrição; e labilidade do estado clínico em unidade de terapia intensiva, onde medicamentos apropriados em um dia, como suplementação eletrolítica, podem passar a ser inapropriados em um período curto de tempo.

Contrapondo os resultados com outras realidades, Lapointe (237), em seu estudo de atuação clínica em unidades cardiológicas, também indicou como problemas mais frequentes, medicamento incorreto (36,0%) e dose incorreta (35,3%).

Paralelamente, estudo conduzido com serviço de telefarmácia, promovendo avaliação farmacêutica remota, de prescrições provenientes de 17 serviços de emergência em Dakota, nos Estados Unidos, durante o período de 17 meses, mostrou que os principais problemas que exigiram intervenção relacionaram-se a necessidade de ajustes de dose (238).

Acrescentamos que, durante a classificação de PFs, vários questionamentos surgiram e foram paulatinamente discutidos em reuniões semanais entre a equipe de farmacêuticos e os preceptores do serviço. Através disso, foi possível identificar necessidades de ajustes em várias etapas processuais, incluindo revisão da padronização das intervenções farmacêuticas e da metodologia de registro; revisão periódica do manual de farmácia clínica; treinamento e capacitação dos farmacêuticos, técnicos em farmácia, membros da equipe de enfermagem e médicos, além de atualização das rotinas do setor de dispensação. Essa experiência salienta a necessidade de programa de educação continuada para garantir uma assistência de qualidade e a importância da integração entre serviço e pesquisa.

Análise da aceitabilidade das intervenções farmacêuticas indicou valores bastante positivos, com mais de 78% das intervenções aceitas, sendo que outras 5,68% adicionais representaram ações educativas, que não repercutiram em uma mudança momentânea da prescrição e, portanto, receberam a codificação não se aplica. Esses resultados indicam uma realidade de trabalho multiprofissional

adequada, com participação e troca de saberes entre os diferentes profissionais envolvidos no processo de medicação do paciente.

Estudo semelhante realizado em um grande hospital universitário no Ceará demonstrou uma aceitabilidade de 88,66% das intervenções farmacêuticas realizadas durante um mês (239). Por outro lado, estudo publicado por Charpiat e colaboradores, indicou taxa de aceitação de apenas 47% (25).

Em avaliação complementar, dois modelos multivariados, através de regressão logística binária, foram conduzidos considerando a variável categórica dependente problemas da farmacoterapia em cada episódio de internamento.

O primeiro, considerando as características basais dos pacientes (sexo, idade), internamento em UTI (sim ou não) e a presença ou não de diferentes comorbidades, indicou com um coeficiente de determinação de 8,4%, que a idade (OR 1,013, IC 1,005-1,021) e a presença de doença arterial coronariana (OR 1,750, 95% IC 1,237-2,475) representaram fatores preditores para o desenvolvimento de PF.

Estudos anteriores, avaliando a questão, têm demonstrado sistematicamente que a idade parece ser um fator de risco importante para problemas da farmacoterapia, com valores de odds ratio variáveis, com maior significância para idosos em relação a adultos jovens (78,240).

O aumento modesto no risco evidenciado no presente estudo justifica-se considerando a mediana alta da idade da população incluída (58 anos). Complementarmente, a presença de DAC, ainda sem significado clínico conhecido, foi responsável por aumento de 75% no risco de problemas da farmacoterapia.

De maneira surpreendente, contrariando evidências prévias (68–70,137), o internamento em UTI (OR 0,298, 95% IC 0,199-0,448), em nosso contexto demonstrou-se um fator protetor para PF. Esses resultados podem estar relacionados ao perfil de monitoramento das UTIs estudadas, que conta com avaliação e acompanhamento farmacêutico e de outros profissionais de saúde de maneira contínua. Ademais, a menor rotatividade de residentes médicos e a presença contínua de preceptoria nesses setores também podem ter contribuído

O número de comorbidades, indicado como fator de risco em alguns estudos (196,241), não apresentou influência importante na incidência de PF em nossa

população. Questão possivelmente justificada pela alta variabilidade amostral, número de mediano 2 (IIQ 1-3), com intervalo de 0-7.

O segundo modelo, realizado separadamente para não interferir nas probabilidades anteriores, incluiu covariáveis, com influência “óbvia” na incidência de PF, presumida pela descrição em numerosos estudos, como número de medicamentos (196,210,218,241), número de dias de avaliação farmacêutica e tempo de internamento (196,241), corrigidos para gênero e idade. O coeficiente de determinação foi de 36,9%, indicando influência importante das covariáveis na variável dependente.

Como esperado, o número médio de medicamentos por episódio e o número de dias de avaliação farmacêutica, representaram fatores de risco para o desenvolvimento de PF, com ORs de 1,10 e 1,26, respectivamente. Contrariando as expectativas e a análise bivariada, o número de dias de internamento não influenciou de maneira significativa o modelo, considerando significância de 95%.

Esses resultados indicam que outras questões, para além do tempo exclusivamente, tais como a qualidade da assistência prestada, podem influenciar nesse contexto. Ademais, o maior tempo de internamento pode trazer consigo uma maior familiaridade com a condição e informações relativas ao estado de saúde do paciente, fator que pode ser contrabalanceado pela maior criticidade e gravidade associada a necessidade de um internamento prolongado.

Em números absolutos, as classes terapêuticas mais envolvidas em problemas da farmacoterapia foram: aparelho digestivo e metabolismo (n=256), anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (n=190), sangue e órgãos hematopoiéticos (n=160), sistema nervoso (n=122) e aparelho cardiovascular (n=100), respectivamente. Já em números relativos, ou seja, proporção de problemas em relação ao total de prescrições da classe, as taxas de problemas indicaram maior prevalência relativa ao aparelho genito-urinário e hormônios sexuais (20%), aparelho respiratório (4,40%), vários (3,90%), anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (3,60%) e agentes antineoplásicos e imunomoduladores (2,60%). Analisando esses dados em uma perspectiva comparativa, e considerando que a proporção de prescrição de medicamentos para o sistema genito-urinário, respiratório, vários, e antineoplásicos perfazem ao todo apenas 5% do total de medicamentos prescritos,

sendo sujeitos, portanto, a viés significativo, destacamos os anti-infecciosos como classe crítica no que tange a incidência de problemas da farmacoterapia.

Esses dados vão de acordo com estudo conduzido em contexto hospitalar, com características semelhantes, que evidenciou risco de problemas aumentado com a prescrição de medicamentos anti-infecciosos (214).

De outra forma, revisão sistemática recente (196), investigando a incidência de problemas da farmacoterapia e sua relação com hospitalizações, ressaltou medicamentos com ação no sistema cardiovascular, anti-infecciosos, antineoplásicos e anti-inflamatórios como principais agentes de problemas da farmacoterapia, entretanto, divergências podem ser justificadas visto que se trata de uma classificação díspar, que não ATC, com a utilização de valores absolutos. Ainda, consideramos, que o perfil de atendimento das unidades de nosso estudo, contando com duas unidades cardiológicas e médicos especialistas na área, pode ter influenciado na qualidade da prescrição relacionada ao sistema cardiovascular.

De maneira complementar, avaliação pormenorizada dos medicamentos envolvidos em PF, demonstrou curiosamente que dez medicamentos foram responsáveis por mais de 50% dos problemas, sendo que quatro deles: ranitidina, enoxaparina, omeprazol e meropenem, perfizeram 34,40% (n=321) do montante. Esses resultados vão de encontro com estudos anteriores, que apontam medicamentos de baixo índice terapêutico, como a enoxaparina, e aqueles com necessidade de ajuste para função renal, como a ranitidina, enoxaparina e meropenem, como centrais em avaliação farmacêutica (79,137,241–243).

Além disso, acrescentamos o uso indiscriminado dos inibidores de bombas de prótons (244–246) e suas inúmeras consequências, tanto no aspecto clínico como financeiro, já levantado em estudos anteriores (247–255), mas até então tratado com pouca ênfase no meio farmacêutico de modo geral.

Em uma perspectiva diferente, considerando a taxa de problemas em relação ao número de avaliações farmacêuticas, nosso estudo evidenciou um panorama um pouco diferente, tendo em conta um número de avaliações mínimo de 10, a fim de reduzir viés analítico, percebemos que medicamentos como a terlipressina, osseltamivir, dexmedetomidina e poliestirenosulfonato de sódio, apresentaram taxas de erro superiores a 10%, e que a ranitidina, anteriormente

considerada o primeiro lugar, nessa realidade passa a ocupar a quadragésima terceira posição.

Partindo dessa análise, os medicamentos com maior taxa de problemas, que atenderam aos requisitos mínimos, para avaliação multivariada, foram submetidos a regressão logística, a fim de avaliar se nesses subgrupos especificamente, alguma variável amostral apresentou influência importante na incidência de problemas da farmacoterapia. Para tal, análise bivariada foi conduzida previamente, a fim de selecionar as variáveis incluídas em cada modelo, além das variáveis basais, como sexo e idade. Os resultados apresentaram variações significativas entre as subpopulações, baixos coeficientes de determinação, e parâmetros com significância estatística importante, mas sem significância clínica conhecida. Como exemplo a análise dos pacientes com prescrição do medicamento propofol apresentou redução importante no risco de problemas da farmacoterapia, associada a presença de hepatopatia (OR 0,163, IC 95% 0,034-0,788) e infecção pelo HIV (0,150, IC 0,039-0,579), com coeficiente de determinação de 12,3%. Por outro lado, pacientes com prescrição de metilprednisolona apresentaram aumento do risco de PF associado a presença de hipertireoidismo (OR 33,27, IC 95% 1,952-567,189) e púrpura trombocitopênica (OR 8,32, IC 95% 1,579-43,814).

Esses resultados carregam consigo questionamentos importantes, tratam-se de associações espúrias? ou características proporcionadas pelas diferentes condições podem interferir no risco de PF específicos para subpopulações com a prescrição de determinados medicamentos?

Diante desse panorama, nossos dados indicam, que apesar da possibilidade de estabelecer critérios e listas de medicamentos com potencial risco para problemas da farmacoterapia não existem “fórmulas mágicas” ou fatores preditores que norteiem uma avaliação robusta da medicação por si só.

Este estudo tem algumas limitações. A prevalência de PF e intervenções farmacêuticas pode não refletir a realidade global da instituição, considerando que as três unidades clínicas avaliadas representam menos de 10% do número total de leitos do hospital. Por outro lado, foram avaliadas mais de 7.000 prescrições na área cardiovascular e de cuidados intensivos. Na presente experiência, estas unidades corresponderam às áreas mais importantes de ocorrência de erros de medicação.

Outra limitação corresponde ao fato de que a avaliação das prescrições foi realizada na UFH, prejudicando a comunicação com a equipe de assistência à saúde e a percepção dos erros associados à rotina de preparo e administração dos medicamentos. Apesar do fato, a participação do farmacêutico nas visitas clínicas pode ter minimizado tal limitação, entretanto não é possível descartar a possibilidade da prevalência de PFs ter sido subestimada.

Por fim, destacamos que a avaliação foi realizada pela pesquisadora principal, e como qualquer avaliação subjetiva, pode estar sujeita a viés na identificação e interpretação de problemas. Contudo, acreditamos que, como houve discussão semanal, por comitê de especialistas, sobre os critérios utilizados e problemas encontrados, essa questão tenha sido amenizada.

Como em qualquer novo processo, a ação efetiva do farmacêutico clínico ainda tem um longo caminho a percorrer. No entanto, cada dia fica mais evidente a necessidade de incluir o farmacêutico clínico nas equipes de saúde, visto que a incidência de problemas da farmacoterapia é alarmante e as intervenções do farmacêutico podem gerar benefícios diretos para a segurança do paciente, bem como proporcionar melhoria na qualidade do cuidado.

Reiteramos que mesmo na era digital, fatores preditores de problemas ajudam em uma seleção racional de pacientes que podem necessitar de maior atenção, entretanto, a avaliação farmacêutica individualizada ainda representa a “peça chave” de uma boa revisão de medicação para pacientes hospitalizados.

Devemos considerar o processo de uso de medicamentos como uma condição dinâmica, o farmacêutico deve estar atento as labilidades associadas a tal, e utilizar seus conhecimentos para melhorar os resultados terapêuticos, garantindo segurança, eficácia e custo-efetividade da farmacoterapia.

7 CONCLUSÕES

- O presente estudo proporcionou o diagnóstico situacional da proporção da ocorrência de problemas da farmacoterapia em mais de 1.000 pacientes com mais de 7.000 prescrições, em hospital universitário de grande porte, auxiliando a preencher a lacuna de conhecimento nessa área no Brasil, até então pouco explorada. Identificamos um panorama preocupante, onde aproximadamente 40% dos pacientes, e 1 a cada 10 prescrições, apresentaram pelo menos um PF.
- A prevalência de polimedicação ultrapassou 95%, com aproximadamente 60% dos pacientes se enquadrando em um contexto de polimedicação excessiva. As características que mais influenciaram no número de medicamentos, através de análise multivariada foram internamento em unidade de terapia intensiva, lúpus e infecção pelo HIV, indicando que essas populações podem se beneficiar majoritariamente da revisão farmacêutica de prescrições.
- Os principais problemas evidenciados relacionaram-se a necessidade de ajuste de dose e presença de medicamentos inapropriados, reiterando a importância de uma avaliação farmacêutica individualizada, de acordo com as características clínicas, da posologia e adequação da prescrição.
- Dois modelos multivariados indicaram que o número de medicamentos, o número de dias de avaliação farmacêutica, e em menor proporção, a idade e a presença de doença arterial coronariana representaram fatores preditores para problemas da farmacoterapia. Essas variáveis podem auxiliar na seleção de pacientes para avaliação e acompanhamento pormenorizado.
- Considerando tanto os números absolutos como a taxa de problemas da farmacoterapia, a classe terapêutica dos anti-infecciosos sistêmicos mostrou-se particularmente importante para incidência de problemas da farmacoterapia. Quatro medicamentos, ranitidina, enoxaparina, omeprazol e meropenem foram responsáveis por quase 35% de todos os problemas e, portanto, sob nossa perspectiva merecem vigilância farmacêutica especial. Paralelamente, em relação a porcentagem de prescrição, outros quatro

medicamentos, terlipressina, osseltamivir, dexmedetomidina e poliestirenosulfonato de sódio, apresentaram taxas de problemas superiores a 10%, o que também indica a necessidade de monitoramento.

- Por fim, análise multivariada dos subgrupos de medicamentos com altas taxas de problemas apresentou alta variabilidade e associações estatísticas sem significância clínica conhecida, indicando que apesar dos fatores preditores mencionados anteriormente auxiliarem na seleção de pacientes, a avaliação farmacêutica individualizada ainda é o “ponto chave” para garantir uma farmacoterapia racional, e minimizar os riscos de problemas da farmacoterapia aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Segurança dos Medicamentos: Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos [Internet]. OPAS/OMS. Brasília: Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde; 2004 [cited 2014 Nov 3]. Available from: http://www.sbrafh.org.br/biblioteca/HSE_SME_0105.pdf
2. WHO | Rational use of medicines. World Health Organization; [cited 2014 Nov 3]; Available from: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/
3. Leite SN, Vieira M, Veber AP. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. Cien Saude Colet [Internet]. Associação Brasileira de Saúde Coletiva; 2008 Apr [cited 2014 Nov 3];13:793–802. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000700029&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
4. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med [Internet]. 1991 Feb 7 [cited 2014 Oct 5];324(6):377–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824793>
5. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA [Internet]. [cited 2014 May 14];277(4):301–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9002492>
6. Altowaijri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease. J Manag Care Pharm [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Jul 3];19(5):408–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23697478>
7. Le Grand A, Hogerzeil H V, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. Health Policy Plan [Internet]. 1999 Jun [cited 2014 Nov 3];14(2):89–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10538724>
8. MARIN N, LUIZA VL, CASTRO CG, SANTOS SM, Organizadores. Assistência Farmacêutica para gerentes municipais [Internet]. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003 [cited 2014 Nov 3]. Available from: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/afgm.pdf>
9. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 Nov

- 3];59(5):436–46. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11887410>
10. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2014 May 26];59(21):2089–92. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12434722>
 11. Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Nov 3];30(12):1896–903. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427138>
 12. SINITOX. Sinitox - Sistema Nacional de Informações Toxicológicas Farmacológicas [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 3]. Available from:
http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=386
 13. Villa TCS, Brunello MEF, Arcêncio RA, Sassaki CM, Assis EG de, Gonzalez RIC. Fatores preditivos aos resultados desfavoráveis no tratamento da tuberculose: revisão integrativa da literatura (2001-2005). *Online braz j nurs* [Internet]. [cited 2014 Nov 3];7(Nursing Science Training for Undergraduates). Available from:
<http://www.uff.br/objnursing/index.php/nursing/article/view/j.1676-4285.2008.1098/288>
 14. Hartman SE. Why do ineffective treatments seem helpful? A brief review. *Chiropr Osteopat* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Nov 3];17:10. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2770065&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 15. Köbberling J. Ineffective treatments are harmful. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Nov 3];107(11):196. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2853166&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 16. Golay A. Pharmacoeconomic aspects of poor adherence: can better adherence reduce healthcare costs? *J Med Econ* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 3];14(5):594–608. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732903>
 17. Ruppar TM, Conn VS. Medication adherence: still looking for the answer. *Res Gerontol Nurs* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Nov 3];4(3):159–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21770362>
 18. World Health Organization. Promoting rational use of medicines: core components [Internet]. Geneva: WHO Policy Perspectives on Medicines; 2002 [cited 2014 Nov 3]. Available from:
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>

19. KOHN LT, CORRIGAN JM, DONALDSON MOLLA S, editors. To err is human: building a safer health system. Washington: The National Academy Press; 1999.
20. World Health Organization RO for S-EA. The Role of Education in the Rational Use of Medicines. Geneva: SEARO Technical Publication Series No. 45; 2006.
21. Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Oct 21];32(5):379–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19419233>
22. Franklin BD, McLeod M, Barber N. Comment on “Prevalence, Incidence and Nature of Prescribing Errors in Hospital Inpatients: A Systematic Review.” *Drug Saf* [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Nov 3];33(2):163–5. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11319080-000000000-00000>
23. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* [Internet]. 2002 Apr 20 [cited 2014 Nov 3];359(9315):1373–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978334>
24. Allard J, Carthey J, Cope J, Pitt M, Woodward S. Medication errors: causes, prevention and reduction. *Br J Haematol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2014 Nov 3];116(2):255–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11841425>
25. Charpiat B, Goutelle S, Schoeffler M, Aubrun F, Viale J-P, Ducerf C, et al. Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Nov 27];56(8):1047–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289072>
26. Fairbanks RJ, Hildebrand JM, Kolstee KE, Schneider SM, Shah MN. Medical and nursing staff highly value clinical pharmacists in the emergency department. *Emerg Med J* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Dec 1];24(10):716–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2658441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Tahaine L, Albsoul-Younes A, Al-Ashqar E, Habeb A. The role of clinical pharmacist on lipid control in dyslipidemic patients in North of Jordan. *Int J Clin Pharm*. 2011/07/12 ed. 2011 Apr;33(2):229–36.
28. Rector KB, Veverka A, Evans SK. Improving pharmacist documentation of clinical interventions through focused education. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2014 Aug 19];71(15):1303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027538>

29. Morello CM, Zadvorny EB, Cording MA, Suemoto RT, Skog J, Harari A. Development and clinical outcomes of pharmacist-managed diabetes care clinics. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2006 Jul 15 [cited 2014 Jul 22];63(14):1325–31. Available from: <http://www.ajhp.org/content/63/14/1325.short>
30. West LM, Cordina M, Cunningham S. Clinical pharmacist evaluation of medication inappropriateness in the emergency department of a teaching hospital in Malta [Internet]. *Pharmacy Practice*. 2012 [cited 2014 Jul 16]. p. 181–7. Available from: <http://www.pharmacypractice.org/journal/index.php/pp/article/view/1>
31. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 5];77(1):102–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594037>
32. Nicolas A, Eickhoff C, Griesse N, Schulz M. Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 May 14];35(3):476–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605073>
33. Jena AB, Philipson TJ. Cost-effectiveness analysis and innovation. *J Health Econ* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 May 12];27(5):1224–36. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629608000726>
34. Schmid EF, Smith DA. Keynote review: Is declining innovation in the pharmaceutical industry a myth? *Drug Discov Today* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2014 May 14];10(15):1031–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644605035245>
35. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* [Internet]. 1998 Feb 28 [cited 2014 May 14];351(9103):643–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500322>
36. Senst B, Acheson L, Genest R, Cosentino L, Ford C, Little J, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am Soc Heal Pharm*. 2001;58(12):1126–32.
37. Senst BL, Acheson LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2001 Jun 15 [cited 2014 Aug 11];58(12):1126–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449856>
38. Aspden P, Wolcott J, Bootman J, Cronenwett L. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series. Washington: The National Academic Press; 2007.

39. Anacleto TA, Rosa MB, Neiva HM, Martins MAP. Erros de medicação. Pharm Bras encarte farmácia Hosp [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 5]; Available from: http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar.pdf
40. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med. 1995 Apr;10(4):199–205.
41. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. Ann Pharmacother [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Oct 27];41(9):1411–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666582>
42. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995 Jul;274(1):29–34.
43. SOUZA T. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos: Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. Universidade Federal do Paraná; 2013.
44. World Health Organization. WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems [Internet]. Geneva: WHO Press; 2005 [cited 2014 Nov 5]. Available from: http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf
45. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet [Internet]. 2000 Oct 7 [cited 2014 Aug 29];356(9237):1255–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600027999>
46. ASHP guidelines: minimum standard for pharmacies in hospitals. American Society of Health-System Pharmacists. Am J Heal Syst Pharm [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2014 Nov 5];52(23):2711–7. Available from: <http://www.ajhp.org/content/52/23/2711.short>
47. HEPLER C, STRAND L. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica. Am J Hosp Pharm. 1990;47:533–43.
48. CIPOLE R, STRAND L, MORLEY P. Pharmaceutical Care practice. New York: McGraw-Hill; 1998.
49. SANTOS H, IGLÉSIAS P, FERNÁNDEZ-LLIMÓS F, FAUS M, RODRIGUES L. Segundo consenso de granada sobre problemas relacionados com medicamentos. Acta Med Port. 2004;17:59–66.
50. PANEL DE CONSENSO AD HOC. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. Pharm Care. 1999;1:107–12.

51. FERNANDEZ-LLIMOS F, FAUS M, GASTELURRUTIA M, BAENA M, MARTINEZ F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter* [Internet]. 2005;3(4):167–88. Available from: <http://www.cipfes.org/sft/vol-03/abs167-188.htm>
52. Fernandez-Llimos F, Faus MJ. From “drug-related problems” to “negative clinical outcomes”. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2015 Mar 4];62(22):2348, 2350. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278324>
53. COMITÉ DE CONSENSO:, FARMACÉUTICA GDIEA. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5–17.
54. McNutt RA, Abrams RI. A model of medical error based on a model of disease: interactions between adverse events, failures, and their errors. *Qual Manag Health Care* [Internet]. 2002 Jan [cited 2014 Nov 27];10(2):23–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11799827>
55. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* [Internet]. 1995 Apr [cited 2014 Aug 25];10(4):199–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7790981>
56. Boockvar KS, Carlson LaCorte H, Giambanco V, Fridman B, Siu A. Medication reconciliation for reducing drug-discrepancy adverse events. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2006 Sep [cited 2014 Nov 27];4(3):236–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062324>
57. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Feb 28 [cited 2014 Nov 27];165(4):424–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738372>
58. Kozer E, Scolnik D, Macpherson A, Keays T, Shi K, Luk T, et al. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Oct [cited 2014 Oct 25];110(4):737–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359787>
59. Croskerry P, Shapiro M, Campbell S, LeBlanc C, Sinclair D, Wren P, et al. Profiles in patient safety: medication errors in the emergency department. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2004 Mar [cited 2014 Nov 3];11(3):289–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001413>
60. Rothschild JM, Churchill W, Erickson A, Munz K, Schuur JD, Salzberg CA, et al. Medication errors recovered by emergency department pharmacists. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Oct 27];55(6):513–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005011>

61. Pham JC, Story JL, Hicks RW, Shore AD, Morlock LL, Cheung DS, et al. National study on the frequency, types, causes, and consequences of voluntarily reported emergency department medication errors. *J Emerg Med* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Oct 24];40(5):485–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823735>
62. Kalina M, Tinkoff G, Gleason W, Veneri P, Fulda G. A multidisciplinary approach to adverse drug events in pediatric trauma patients in an adult trauma center. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Nov 3];25(7):444–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564808>
63. Peth HA. Medication errors in the emergency department: a systems approach to minimizing risk. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2003 Feb [cited 2014 Nov 3];21(1):141–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12630736>
64. Hicks RW, Becker SC, Krenzischek D, Beyea SC. Medication errors in the PACU: a secondary analysis of MEDMARX findings. *J Perianesth Nurs* [Internet]. 2004 Feb [cited 2014 Nov 3];19(1):18–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770379>
65. Wheeler SJ, Wheeler DW. Medication errors in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia* [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Nov 3];60(3):257–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710011>
66. Glavin RJ. Drug errors: consequences, mechanisms, and avoidance. *Br J Anaesth* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Nov 3];105(1):76–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507858>
67. Kothari D, Gupta S, Sharma C, Kothari S. Medication error in anaesthesia and critical care: A cause for concern. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2010 May [cited 2014 Nov 3];54(3):187–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2933474&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Nov 3];19(5):e7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671079>
69. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Nov 3];34(2):415–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424723>
70. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* [Internet]. 1997 Aug [cited 2014 Nov 3];25(8):1289–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267940>

71. Shane R. Current status of administration of medicines. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2014 Oct 17];66(5 Suppl 3):S42–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233971>
72. Kane-Gill S, Weber RJ. Principles and practices of medication safety in the ICU. *Crit Care Clin* [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Nov 3];22(2):273–90, vi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678000>
73. Bell CM, Brener SS, Gunraj N, Huo C, Bierman AS, Scales DC, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* [Internet]. 2011 Aug 24 [cited 2014 Nov 3];306(8):840–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862745>
74. Miller AD, Piro CC, Rudisill CN, Bookstaver PB, Bair JD, Bennett CL. Nighttime and weekend medication error rates in an inpatient pediatric population. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Oct 24];44(11):1739–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959503>
75. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* [Internet]. 2001 Apr 25 [cited 2014 Oct 23];285(16):2114–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311101>
76. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Oct 28];121(4):e927–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381521>
77. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* [Internet]. 2002 Apr [cited 2014 Aug 25];24(2):46–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12061133>
78. Gray SL, Sager M, Lestico MR, Jalaluddin M. Adverse drug events in hospitalized elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 1998 Jan [cited 2014 Nov 4];53(1):M59–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9467435>
79. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Nov 4];118(3):251–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15745723>
80. Miller MR, Clark JS, Lehmann CU. Computer based medication error reporting: insights and implications. *Qual Saf Health Care* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Nov 4];15(3):208–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2464844&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

81. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VWS, Khaki ZF, Wong ICK. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2006 Oct [cited 2014 Oct 27];40(10):1766–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985096>
82. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Mar 13 [cited 2014 Oct 25];166(5):565–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534045>
83. Easton K, Morgan T, Williamson M. Medication safety in the community: A review of the literature [Internet]. Sydney: National Prescribing Service; 2009 [cited 2014 Nov 5]. Available from: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0008/71675/09060902_Meds_safety_June_2009.pdf
84. Hohl CM, Yu E, Hunte GS, Brubacher JR, Hosseini F, Argent CP, et al. Clinical decision rules to improve the detection of adverse drug events in emergency department patients. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Nov 5];19(6):640–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687179>
85. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 May 25];2:CD008986. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450593>
86. Blenkinsopp A, Bond C, Raynor DK. Medication reviews. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 May 26];74(4):573–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3477324&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 May 25];65(3):303–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2291244&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age Ageing* [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 May 23];35(6):586–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16905764>
89. Room for Review: A guide to medication review: the agenda for patients, practitioners and managers. Programme, Task Force on Medicines Partnership and The National Collaborative medicines Management Services; 2002.

90. Clyne W, Blenkinsopp A, Seal R. A guide to medication review [Internet]. Keele University. NPC Plus & Medicines Partnership.; 2008. Available from: http://www.npc.nhs.uk/review_medicines/
91. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* [Internet]. 2000 Mar 18 [cited 2014 Nov 5];320(7237):768–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1117770&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
92. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* [Internet]. 1994 Dec 21 [cited 2014 Nov 5];272(23):1851–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7503827>
93. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* [Internet]. 2001 Dec 12 [cited 2014 Nov 5];286(22):2839–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11735759>
94. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* [Internet]. 1998 Oct 21 [cited 2014 Nov 5];280(15):1311–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9794308>
95. Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, et al. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Nov 5];121(3):e421–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310162>
96. Van Doormaal JE, van den Bemt PMLA, Zaal RJ, Egberts ACG, Lenderink BW, Kosterink JGW, et al. The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study. *J Am Med Inform Assoc* [Internet]. Jan [cited 2014 Nov 5];16(6):816–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002127&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
97. Colpaert K, Claus B, Somers A, Vandewoude K, Robays H, Decruyenaere J. Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Crit Care* [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Nov 5];10(1):R21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1550814&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Kaushal R, Bates DW. Information technology and medication safety: what is the benefit? *Qual Saf Health Care* [Internet]. 2002 Sep [cited 2014 Nov 5];11(3):261–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1743646&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

99. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ* [Internet]. 2000 Mar 18 [cited 2014 Nov 5];320(7237):788–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1117776&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
100. Forni A, Chu HT, Fanikos J. Technology utilization to prevent medication errors. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Nov 5];5(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210714>
101. Mahoney CD, Berard-Collins CM, Coleman R, Amaral JF, Cotter CM. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2007 Sep 15 [cited 2014 Nov 5];64(18):1969–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823111>
102. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A, Levitzion-Korach O, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 May 6 [cited 2014 Nov 5];362(18):1698–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445181>
103. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 May 8 [cited 2014 Nov 3];166(9):955–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682568>
104. Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2014 May 26];65(13):1254–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574016>
105. Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 May 26];20(9):738–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209140>
106. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* [Internet]. 1999 Jul 21 [cited 2014 May 14];282(3):267–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422996>
107. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont A-C, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 May 23];14(5):R174. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3219276&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

108. Koegelenberg CFN, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of Varenicline Combined With Nicotine Replacement Therapy vs Varenicline Alone for Smoking Cessation. *JAMA* [Internet]. 2014 Jul 9 [cited 2014 Jul 9];312(2):155. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005652>
109. Gastelurrutia MA, Llimós FF, Delgado PG, Gastelurrutia P, Faus MJ, Benrimoj SI. Barriers and facilitators to the dissemination and implementation of cognitive services in Spanish community pharmacies. *Pharm Pract (Granada)* [Internet]. Centro de investigaciones y Publicaciones Farmacéuticas; 2005 [cited 2014 Nov 27];3(2):65–77. Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=69030201>
110. Miller G, Franklin BD, Jacklin A. Including pharmacists on consultant-led ward rounds: a prospective non-randomised controlled trial. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. Royal College of Physicians; 2011 Aug 1 [cited 2014 Nov 27];11(4):312–6. Available from: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/content/11/4/312.full>
111. Roberts AS, Hopp T, Sørensen EW, Benrimoj SI, Chen TF, Herborg H, et al. Understanding practice change in community pharmacy: a qualitative research instrument based on organisational theory. *Pharm World Sci* [Internet]. 2003 Oct [cited 2014 Nov 27];25(5):227–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584230>
112. Correr CJ, Rotta I, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Tipos de Serviços Farmacêuticos Clínicos: O que dizem as Revisões Sistemáticas? [Internet]. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2013 [cited 2014 Nov 27]. p. 23–42. Available from: <http://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/12>
113. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2014 Nov 27];54(6):657–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1874498&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
114. Abdel-Qader DH, Harper L, Cantrill JA, Tully MP. Pharmacists' interventions in prescribing errors at hospital discharge: an observational study in the context of an electronic prescribing system in a UK teaching hospital. *Drug Saf* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2014 Nov 5];33(11):1027–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925440>
115. Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, et al. [Most frequent drug-related events detected by pharmacists during prescription analysis in a university hospital]. *Rev Med*

- Interne [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 May 26];31(12):804–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843588>
116. Fernandez-Llamazares CM, Calleja-Hernández M-Á, Manrique-Rodríguez S, Pérez-Sanz C, Durán-García E, Sanjurjo-Sáez M. Prescribing errors intercepted by clinical pharmacists in paediatrics and obstetrics in a tertiary hospital in Spain. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 May 14];68(9):1339–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22392558>
 117. Zermansky AG. Who controls repeats? *Br J Gen Pract* [Internet]. 1996 Nov [cited 2014 Dec 1];46(412):643–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1239817&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 118. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* [Internet]. 2004 Jul 3 [cited 2014 Aug 29];329(7456):15–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=443443&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 119. Pereira LRL, Freitas O de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Rev Bras Ciências Farm* [Internet]. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*; 2008 Dec [cited 2014 Dec 1];44(4):601–12. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322008000400006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 120. Correr C, Otuki M. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed; 2013. 434 p.
 121. Task Force on Medicines Partnership and The National Collaborative Medicines Management Services. Room for review. A guide to medication review: the agenda for patients, practitioners and managers [Internet]. 1 ed. London: Medicines Partnership; 2002. Available from: http://www.npc.nhs.uk/review_medicines/intro/resources/room_for_review_briefing.pdf
 122. Clinical Medication Review: A Practice Guide. NHS Cumbria Medicines Management Team; 2013.
 123. Nicole Culhane AB. Medication Therapy Management Services: Application of the Core Elements in Ambulatory Settings.
 124. Kucukarslan SN, Hagan AM, Shimp LA, Gaither CA, Lewis NJW. Integrating medication therapy management in the primary care medical home: A review of randomized controlled trials. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2014 May 26];68(4):335–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289329>

125. Medication Therapy Management in community pharmacy practice: core elements of an MTM service (version 1.0). *J Am Pharm Assoc* (2003) [Internet]. Jan [cited 2014 May 25];45(5):573–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295642>
126. Bluml BM. Definition of medication therapy management: development of professionwide consensus. *J Am Pharm Assoc* (2003) [Internet]. Jan [cited 2014 May 25];45(5):566–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295641>
127. New York State Medicaid Program. Medicaid Medication Therapy Management (MTM) Provider Manual. New York: NTSMP; 2009. 76 p.
128. Macgregor S. Disease management. In: Evidence Based Pharmacy. Bond C, editor. London: Pharmaceutical Press; 2000. 115–29 p.
129. Macgregor SH, Hamley JG, Dunbar JA, Dodd TR, Cromarty JA. Evaluation of a primary care anticoagulant clinic managed by a pharmacist. *BMJ* [Internet]. 1996 Mar 2 [cited 2014 May 23];312(7030):560–560. Available from: <http://www.bmj.com/content/312/7030/560?fromsource=nelm>
130. Lenaghan E, Holland R, Brooks A. Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care--the POLYMED randomised controlled trial. *Age Ageing* [Internet]. 2007 May [cited 2014 May 23];36(3):292–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387123>
131. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* [Internet]. 2001 May [cited 2014 May 23];30(3):205–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443021>
132. Castelino RL, Bajorek B V, Chen TF. Targeting suboptimal prescribing in the elderly: a review of the impact of pharmacy services. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 May 23];43(6):1096–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470856>
133. Castelino RL, Bajorek B V, Chen TF. Retrospective evaluation of home medicines review by pharmacists in older Australian patients using the medication appropriateness index. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 May 23];44(12):1922–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119095>
134. Graabaek T, Kjeldsen LJ. Medication reviews by clinical pharmacists at hospitals lead to improved patient outcomes: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Apr 30];112(6):359–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506448>
135. Bondesson A, Eriksson T, Kragh A, Holmdahl L, Midlöv P, Höglund P. In-hospital medication reviews reduce unidentified drug-related problems. *Eur J*

- Clin Pharmacol [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Apr 29];69(3):647–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955893>
136. Sarkar U, López A, Maselli JH, Gonzales R. Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. Health Serv Res [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Nov 5];46(5):1517–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3168717&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 137. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA [Internet]. 1995 Jul 5 [cited 2014 Aug 25];274(1):29–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791255>
 138. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Jul 10];60(4):616–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3571677&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 139. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. Eur Geriatr Med [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Aug 21];1(1):45–51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878764910000112>
 140. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. Arch Intern Med [Internet]. 2005 Apr 11 [cited 2014 Oct 24];165(7):790–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824299>
 141. Helldén A, Bergman U, von Euler M, Hentschke M, Odar-Cederlöf I, Ohlén G. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. Drugs Aging [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Nov 5];26(7):595–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655826>
 142. Geurts MME, Talsma J, Brouwers JRB, de Gier JJ. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: a systematic review. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 May 26];74(1):16–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3394125&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 143. Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D. Understanding the meaning of medications for patients: the medication experience. Pharm World Sci [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Aug 27];30(1):86–91. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2082655&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

144. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 17 [cited 2014 Nov 5];348(16):1556–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700376>
145. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* [Internet]. 1997 Oct 25 [cited 2014 Nov 5];315(7115):1096–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2127690&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
146. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May;165(10):1095–106.
147. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* [Internet]. 2003 Apr 2 [cited 2014 Jun 28];289(13):1652–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672733>
148. Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. 2000 Feb;12(1):69–76.
149. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* [Internet]. 1996 Aug 10 [cited 2014 Aug 28];348(9024):383–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709739>
150. Pharmacy Guild of Australia. Improving medication compliance literature review. Sidney: PGA; 2008. 84 p.
151. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient Couns Health Educ* [Internet]. Jan [cited 2014 Aug 28];1(1):18–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10238880>
152. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* [Internet]. 2001 Aug [cited 2014 Jul 29];23(8):1296–310. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558866>
153. Metcalfe R. Compliance, adherence, concordance-what's in a NAME. *Pract Neurol* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2014 Aug 26];5(4):192–3. Available from: <http://pn.bmj.com/content/5/4/192.abstract>

154. Marinker M, Blenkinsopp A, Bond C, Al E. From compliance to concordance: achieving shared goals in medicine taking. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1997.
155. Britten N. Concordance in Medical Consultations: A Critical Review. *J Adv Nurs* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Aug 26];57(5):562–562. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2648.2007.04175.x>
156. Stevenson FA, Cox K, Britten N, Dundar Y. A systematic review of the research on communication between patients and health care professionals about medicines: the consequences for concordance. *Health Expect* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Aug 8];7(3):235–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15327462>
157. Hinchcliffe A. Pharmacist-led medication review for older people in the community setting. Public Heal Wales [Internet]. 2010; Available from: [http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/PharmaceuticalPHTDocs.nsf/61c1e930f9121fd080256f2a004937ed/f6c649ae73286dc78025779100324aaf/\\$FILE/Literature review- Pharmacist led medication review for older people in the community setting.pdf](http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/PharmaceuticalPHTDocs.nsf/61c1e930f9121fd080256f2a004937ed/f6c649ae73286dc78025779100324aaf/$FILE/Literature%20review-Pharmacist%20led%20medication%20review%20for%20older%20people%20in%20the%20community%20setting.pdf)
158. Fairbanks RJ, Rueckmann EA, Kolstee KE, Hays DP, Cobaugh DJ, Wears RL, et al. Clinical Pharmacists in Emergency Medicine [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); [cited 2014 Dec 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43767/>
159. Culbertson V, Anderson RJ. Pharmacist involvement in emergency room services. *Contemp Pharm Pract* [Internet]. 1981 Jan [cited 2014 Dec 1];4(3):167–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10252154>
160. ASPH. ASHP Guidelines on Emergency Medicine Pharmacist Services. 2011; Available from: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/SpecificGdlEmergMed.aspx>
161. Lada P, Delgado G. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2014 Dec 1];64(1):63–8. Available from: <http://www.ajhp.org/content/64/1/63.short>
162. Wymore ES, Casanova TJ, Broekemeier RL, Martin JK. Clinical pharmacist's daily role in the emergency department of a community hospital. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2014 Dec 1];65(5):395–6, 398–9. Available from: <http://www.ajhp.org/content/65/5/395.citation>
163. Fairbanks RJ, Hays DP, Webster DF, Spillane LL. Clinical pharmacy services in an emergency department. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2014 Dec 1];61(9):934–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156970>

164. Patanwala AE, Hays DP. Pharmacist's activities on a trauma response team in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2014 Dec 1];67(18):1536–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811031>
165. Shimp LA, Mason NA, Toedter NM, Atwater CB, Gorenflow DW. Pharmacist participation in cardiopulmonary resuscitation. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2014 Dec 1];52(9):980–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7641036>
166. Ludwig DJ, Abramowitz PW. The pharmacist as a member of the CPR team: evaluation by other health professionals. *Drug Intell Clin Pharm* [Internet]. 1983 Jun [cited 2014 Dec 1];17(6):463–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861637>
167. Draper HM, Eppert JA. Association of pharmacist presence on compliance with advanced cardiac life support guidelines during in-hospital cardiac arrest. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Dec 1];42(4):469–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349308>
168. Thomasset K, Faris R. Survey of pharmacy services provision in the emergency department. *Am J Heal Syst Pharm* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2014 Dec 1];60(15):1561–4. Available from: <http://www.ajhp.org/content/60/15/1561.citation>
169. Czajka PA, Skoutakis VA, Wood GC, Autian J. Clinical toxicology consultation by pharmacists. *Am J Hosp Pharm* [Internet]. 1979 Aug [cited 2014 Dec 1];36(8):1087–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/484568>
170. Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson J-L, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2009 Apr [cited 2014 Nov 25];34(2):187–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250139>
171. Bosinski TJ, Campbell L, Schwartz S. Using a personal digital assistant to document pharmacotherapeutic interventions. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2014 Dec 1];61(9):931–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156969>
172. Gordon JO, Hadsall RS, Schommer JC. Automated medication-dispensing system in two hospital emergency departments. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2014 Dec 1];62(18):1917–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141111>
173. Conners GP, Hays DP. Emergency department drug orders: does drug storage location make a difference? *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Dec 1];50(4):414–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17583377>

174. Lada P, Delgado G. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2014 Dec 1];64(1):63–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189582>
175. Levy DB. Documentation of clinical and cost-saving pharmacy interventions in the emergency room. *Hosp Pharm* [Internet]. 1993 Jul [cited 2014 Dec 1];28(7):624–7, 630–4, 653. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10127297>
176. Lau A, Balen RM, Lam R, Malyuk DL. Using a personal digital assistant to document clinical pharmacy services in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2014 Dec 1];58(13):1229–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449881>
177. Acquisto NM, Hays DP, Fairbanks RJT, Shah MN, Delehanty J, Nobay F, et al. The outcomes of emergency pharmacist participation during acute myocardial infarction. *J Emerg Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Nov 11];42(4):371–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3000870&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
178. Toma MB, Winstead PS, Smith KM, Lewis DA, Clifford TM. Pharmacy resident participation in cardiopulmonary resuscitation events. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2014 Dec 1];64(7):747–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384361>
179. Shimp L, Mason N, Toedter N, Atwater C, Gorenflow D. Pharmacist participation in cardiopulmonary resuscitation. *Am J Heal Syst Pharm* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2014 Dec 1];52(9):980–4. Available from: <http://www.ajhp.org/content/52/9/980.abstract>
180. Leape LL. Systems Analysis of Adverse Drug Events. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. American Medical Association; 1995 Jul 5 [cited 2014 Dec 1];274(1):35. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=389137>
181. Reta A, Dashtaei A, Lim S, Nguyen T, Bholat MA. Opportunities to improve clinical outcomes and challenges to implementing clinical pharmacists into health care teams. *Prim Care* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 May 2];39(4):615–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23148954>
182. Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, Pratt N, Ryan P, Peck R, et al. Collaborative home medicines review delays time to next hospitalization for warfarin associated bleeding in Australian war veterans. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 May 26];36(1):27–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21108651>

183. Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, Pratt N, Ryan P, Peck R, et al. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for patients with heart failure in the practice setting: results of a cohort study. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 May 26];2(5):424–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808372>
184. Stafford L, Peterson GM, Bereznicki LRE, Jackson SL, van Tienen EC, Angley MT, et al. Clinical outcomes of a collaborative, home-based postdischarge warfarin management service. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 May 26];45(3):325–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386021>
185. Stafford L, Stafford A, Hughes J, Angley M, Bereznicki L, Peterson G. Drug-related problems identified in post-discharge medication reviews for patients taking warfarin. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 May 26];33(4):621–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21594591>
186. Making pharmacists part of the multidisciplinary team. *Hosp Case Manag* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 May 14];22(2):13–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505832>
187. Fahmy SA, Abdul Rasool BK, Abdu S. Health-care professionals' perceptions and expectations of pharmacists' role in the emergency department, United Arab Emirates. *East Mediterr Health J* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 May 14];19(9):794–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24313041>
188. Cipriano SL. Proposta de um conjunto de indicadores para utilização na Farmácia Hospitalar com foco na acreditação hospitalar. s.n; 2004 [cited 2014 Nov 27]; Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=398226&indexSearch=ID>
189. Magarinos-Torres R, Osório-de-Castro CGS, Pepe VLE. Critérios e indicadores de resultados para a farmácia hospitalar brasileira utilizando o método Delfos. *Cad Saude Publica* [Internet]. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2007 Aug [cited 2014 Nov 27];23(8):1791–802. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000800006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
190. Feldman LB, Gatto MAF, Cunha ICKO. História da evolução da qualidade hospitalar: dos padrões a acreditação. *Acta Paul Enferm* [Internet]. Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo; 2005 Jun [cited 2014 Nov 27];18(2):213–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002005000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

191. Ministério da Educação. Residência Multiprofissional [Internet]. [cited 2014 Nov 27]. Available from: http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_content&id=12501&Itemid=813
192. ISOPPO M, HEBERLE RC. Avaliação dos serviços de farmacovigilância e farmácia clínica dos hospitais sentinela do sul do brasil [Internet]. Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL; 2009 [cited 2014 Nov 28]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/premio_medica/pdfs/trabalhos/mencoes/mateus_isoppo_trabalho_completo.pdf
193. Burke JM, Miller WA, Spencer AP, Crank CW, Adkins L, Bertch KE, et al. Clinical pharmacist competencies. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Nov 6];28(6):806–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503407>
194. Montgomery DC, Peck EA, Vining GG. Introduction to Linear Regression Analysis [Internet]. WILEY; 2012 [cited 2014 Nov 17]. Available from: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0470542810.html>
195. Mauro N, Andrade-Pinto ÉJ. Hidrologia estatística. Belo Horizonte: CPRM: Serviço Geológico do Brasil; 2007. 552 p.
196. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Nov 25];78(2):202–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283967>
197. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Assembléia Mundial sobre envelhecimento: resolução 39/125. Viena; 1982.
198. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Dec;101(6 Suppl 2):1–63.
199. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Dec 25 [cited 2014 Apr 28];60(25 Suppl):S1–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257320>
200. Nobre F, Sp A, Saad CI, Sp R, Marcelo D, Giorgi A, et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1–51.
201. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* [Internet]. 2011 Jun 4 [cited 2014 Jul 9];377(9781):1949–61. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736\(11\)60135-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736(11)60135-9/fulltext)

202. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* [Internet]. 1987 Apr 1 [cited 2014 Aug 2];59(8):750–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3825934>
203. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* [Internet]. 2010 May 26 [cited 2014 May 30];303(20):2043–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20501926>
204. Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2014 Jul 22];160(8):517–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733192>
205. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Mar 20];31(7):1281–357. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23817082>
206. PANEL D. CONSENSO ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con medicamentos. *Pharm Care Esp* [Internet]. 1999 [cited 2014 Nov 20]; Available from: http://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Consenso+de+Granada+sobre+problemas+relacionados+con+medicamentos&author=Panel+de+consenso+ad+hoc&publication_year=1999&journal=Pharm+Care+Esp&volume=1&issue=2&pages=107-112#0
207. Bjerrum L, Søgaaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy in general practice: differences between practitioners. *Br J Gen Pract* [Internet]. 1999 Mar [cited 2014 Nov 20];49(440):195–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1313371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
208. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Oct 29];28(2):173–86. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749069012000031>
209. Prybys KM, Melville KA, Hanna JR, Gee A, Chyka PA. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part I: overview, etiology, and drug interactions. *Emergency Medicine Reports*; 2002 May 20 [cited 2014 Nov 20]; Available from: <http://www.highbeam.com/doc/1G1-87421121.html>
210. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2001 Dec

- [cited 2014 Nov 8];38(6):666–71. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0035213015&partnerID=tZOtx3y1>
211. Rollason V, Vogt N. Reduction of Polypharmacy in the Elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 2003 [cited 2014 Nov 20];20(11):817–32. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0141538307&partnerID=tZOtx3y1>
 212. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Nov 20];20(11):817–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12964888>
 213. Ahmed B, Nanji K, Mujeeb R, Patel MJ. Effects of Polypharmacy on Adverse Drug Reactions among Geriatric Outpatients at a Tertiary Care Hospital in Karachi: A Prospective Cohort Study. Dore R, editor. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2014 Jan [cited 2014 Nov 21];9(11):e112133. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0112133>
 214. Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, et al. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problems. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2014 May 10 [cited 2014 May 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817497>
 215. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Oct 29];28(2):173–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500537>
 216. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* [Internet]. 2005 Apr [cited 2014 Nov 20];17(4):123–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15819637>
 217. Patel MK, Barvaliya MJ, Patel TK, Tripathi C. Drug utilization pattern in critical care unit in a tertiary care teaching hospital in India. *Int J Crit Illn Inj Sci* [Internet]. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.; 2013 Oct 1 [cited 2014 Nov 20];3(4):250–5. Available from: <http://www.ijciis.org/article.asp?issn=2229-5151;year=2013;volume=3;issue=4;spage=250;epage=255;aulast=Patel>
 218. Koh Y, Kutty FBM, Li SC. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Nov 21];1(1):39–48. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1661606&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
 219. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2007 Dec [cited 2014 Oct 31];5(4):345–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179993>

220. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Nov 12];30(8):613–28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3715685&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
221. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Nov 12];127(2):303–12; quiz 313–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3053574&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
222. Board ADAME. Systemic lupus erythematosus [Internet]. A.D.A.M.; 2014 [cited 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/PMH0001471/>
223. Truog RD, Cist AF, Brackett SE, Burns JP, Curley MA, Danis M, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: The Ethics Committee of the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* [Internet]. 2001 Dec [cited 2014 Nov 25];29(12):2332–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801837>
224. Buchanan N, Cane RD. Drug utilization in a general intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. 1978 Jun [cited 2014 Nov 25];4(2):75–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01684388>
225. Kane-Gill S, Rea RS, Verrico MM, Weber RJ. Adverse-drug-event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2014 Nov 25];63(19):1876–81. Available from: <http://www.ajhp.org/content/63/19/1876.short>
226. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology*; 2006 Sep 5 [cited 2014 Nov 21];48(5):1064–108. Available from: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1137886>
227. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias —executive summary. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology*; 2003 Oct 15 [cited 2014 Nov 25];42(8):1493–531. Available from: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1132718>
228. Estes NAM, Weinstock J. Guidelines for cardiac arrhythmias: practice makes progress. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2014 Nov 25];4(2):119–22. Available from: <http://circep.ahajournals.org/content/4/2/119.short?rss=1&ssource=mfr>

229. ESC | Guidelines & Surveys | Supraventricular Arrhythmias (ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with) [Internet]. [cited 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/supraventricular-arrhythmias.aspx>
230. Prevention & Treatment of Arrhythmia [Internet]. [cited 2014 Nov 25]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/PreventionTreatmentofArrhythmia/Prevention-Treatment-of-Arrhythmia_UCM_002026_Article.jsp
231. Cardiac Arrhythmia (Arrhythmia): Treatments - National Library of Medicine - PubMed Health [Internet]. [cited 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0023161/>
232. Wilkins RG, Faragher EB. Acute renal failure in an intensive care unit: incidence, prediction and outcome. *Anaesthesia* [Internet]. 1983 Jul [cited 2014 Nov 27];38(7):628–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6869736>
233. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 May 16 [cited 2014 Nov 27];47(10):1987–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697315>
234. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 Nov 14];13(6):422–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675055>
235. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* [Internet]. 2005 Feb [cited 2014 Nov 27];149(2):209–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846257>
236. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2002 May [cited 2014 Nov 27];39(5):930–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11979336>
237. LaPointe NMA, Jollis JG. Medication errors in hospitalized cardiovascular patients. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 Jun 23 [cited 2014 Nov 26];163(12):1461–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824096>

238. Scott DM, Friesner DL, Rathke AM, Doherty-Johnsen S. Medication error reporting in rural critical access hospitals in the North Dakota Telepharmacy Project. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2014 May 14];71(1):58–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352183>
239. Néri E. Determinação do perfil dos erros de prescrição de medicamentos em um hospital universitário. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2004.
240. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46–54.
241. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* [Internet]. Jan [cited 2014 Nov 4];39(7-8):1161–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897265>
242. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* [Internet]. 2001 Jul 9 [cited 2014 Aug 20];161(13):1629–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434795>
243. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Aug 27];70(6):637–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671697>
244. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Nov 25];59(1):31–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15707461>
245. Hungin AP, Rubin GP, O'Flanagan H. Long-term prescribing of proton pump inhibitors in general practice. *Br J Gen Pract* [Internet]. British Journal of General Practice; 1999 Jun 1 [cited 2014 Nov 25];49(443):451–3. Available from: <http://bjgp.org/content/49/443/451.abstract>
246. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* [Internet]. 2008 Jan 5 [cited 2014 Nov 25];336(7634):2–3. Available from: <http://www.bmj.com/content/336/7634/2>
247. Moayyedi P, Vakil N, Delaney BC. A systematic review and economic analysis of the cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy in non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2003 Apr 4 [cited 2014 Nov 25];124(4):A182. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650850380906X/fulltext>
248. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a

- population-based case-control study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 May 14 [cited 2014 Nov 25];167(9):950–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502537>
249. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* [Internet]. 2004 Jul 6 [cited 2014 Nov 25];171(1):33–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=437681&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 250. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* [Internet]. 2005 Dec 21 [cited 2014 Nov 25];294(23):2989–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414946>
 251. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Nov 25];102(9):2047–56; quiz 2057. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509031>
 252. Sarkar M, Hennessy S, Yang Y-X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Sep 16 [cited 2014 Nov 25];149(6):391–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794558>
 253. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 May 10 [cited 2014 Nov 25];170(9):784–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458086>
 254. Braga MP, Silva C de B da, Adams AIH. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: REVISÃO E ANÁLISE FARMACOECONÔMICA [Internet]. *Saúde (Santa Maria)*. 2012 [cited 2014 Nov 25]. p. 19–32. Available from: <http://cascavel.ufsm.br/revistas/ojs-2.2.2/index.php/revistasauade/article/view/2963>
 255. Yanagihara GR, de Paiva AG, Neto MP, Torres LH, Shimano AC, Louzada MJQ, et al. Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2014 Sep [cited 2014 Nov 25]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102361614002331>

APÊNCICES

APÊNDICE A – Tabela de distribuição dos problemas da farmacoterapia e intervenções farmacêuticas

Intervenção Farmacêutica Problema da Farmacoterapia	Suspender medicamento	Substituir por medicamento mais seguro, efetivo, custo-efetivo ou disponível	Substituir por apresentação / forma farmacêutica mais segura, efetiva, custo-efetiva ou disponível	Iniciar terapia medicamentosa	Individualizar / corrigir a posologia	Corrigir preparo ou admin. pela enfermagem	Corrigir inconsistências (recomendação / prescrição)	Prover informações / educação aos profissionais de saúde	TOTAL
Dose	1	1			434	1		2	439
Intervalo de administração			2		23				25
Via de administração						1			1
Apresentação ou forma farmacêutica			65						65
Medicamento inapropriado ou desnecessário	171	4			1	1			177
Necessidade de medicamento adicional				47				2	49
Alternativa terapêutica mais apropriada e/ou disponível	1	64	9						74
Interações medicamentosas		2			12			53	67
Inconsistências na prescrição	1						30	1	32
Diluição ou taxa de infusão					1				1
Incompatibilidades físico-químicas e/ou estabilidade						2		1	3
TOTAL	174	71	76	47	471	5	30	59	933

APÊNDICE B – Ficha de registro de avaliação diária das prescrições

 HOSPITAL DE CLÍNICAS <small>UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ</small>		REGISTRO FARMACÊUTICO DE ANÁLISE DE AVALIAÇÃO DE PRESCRIÇÃO							
Data	Clínica	Paciente/ Registro	Medicamento	PF	Plano de Atuação Farmacêutica		Contato	Resultado	
					Descrição	Cód		Aceitabilidade/ Justificativa	Impacto

PF* - Problema da Farmacoterapia
 Farmacêutico: _____

Versão: 03

Data elaboração: 24/01/2011

APÊNDICE C – Ficha de acompanhamento farmacoterapêutico

Unidade de Farmácia Hospitalar



FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

[illegible]

Elaborado por Residência Farmácia - HC/UFRP.

Versão: 03

Date: 17/01/2011

Unidade de Farmácia Hospitalar

[illegible]

Elaborado por Residência Famãda HC/UFPR

Versão: 03

Date: 17/01/2011

Unidade de Farmácia Hospitalar



Dados Laboratoriais												VH
Urea												2-7,3-13,7 mg/dL 0-14,2-18,2 mg/dL
Hb												
Ht												
Leuco												<12.500/mm ³
Linf.												
Neutro												<67%
Basófil.												<3%
Plaq												140.000-400.000
REN												<1,3-1,3
FIBRIN.												200-400mg/dL
Cr												0,6-1,2 mg/dL F-1,1 mg/dL
ClCr												
Urela												
Glicose												<100mg/dL
Na												<135-145 mEq/L
K												<5,5-5,5 mEq/L
Ca												<9,5-10mg/dL
Mg												<1,6-2,6mg/dL
Ph												
Cl												
Alb												<3,5-5,0g/dL
Bil. BT												<1,1-1,2mg/dL
AST												<35U/L
ALT												<55U/L
GGT												F-30U/L M-10-60U/L
BUN, A/C												40-100U/L
pH												Arterial 7,35-7,45
PO2												Arterial 85-100mmHg
PO2												Arterial 85-100mmHg
PO2sat												Arterial 94-100%
PO2												Arterial 85-100mmHg
Ac Lati												<5,2-5,5mmol/L
CK												F-20-180U/L M-30-200U/L
CK-MB												<24 U/L
Tropo.												<0,5ng/mL
PCR												<0,30mg/dL (C) <0,50mg/dL (D)
VHS												0,5-15mm/h
LDH												F-0-200mm/h 125-240 U/L

Cultura Microbiológica e Antibiograma (colocar data, material coletado, ID - quantificar dor, perfil de sensibilidade/resistência)

Unidade de Farmácia Hospitalar



Fórmulas: $Ca^{++}_{corrigido} = [(4 - \text{albumina}) \times 0,8] + Ca^{++}$, $Cl_c = \frac{(140 - \text{idade}) \times P}{72 \times Cr_s} \times (0,85 \text{ se mulher})$

$$PAM = \frac{PAS + (2 \times PAD)}{3}$$